February 1987
(revised 1990, 1992, 1994)
(edited April 1995)

Aldicarb

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for aldicarb in drinking water is 0.009 mg/L (9 µg/L). This guideline is considered to be applicable to the total of aldicarb plus its toxic metabolites, aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone.

Identity, Use and Sources in the Environment

Aldicarb is the common name for 2-methyl-2-(methylthio)propionaldehyde O-(methylcarbamoyl)-oxime, which is represented by the empirical formula $C_7H_{14}N_2O_2S$.

The vapour pressure of aldicarb is 13 mPa at 20°C. Its solubility in water is 6 g/L at 25°C, and it is stable in neutral, acidic and weakly alkaline media. Aldicarb is oxidized relatively quickly to aldicarb sulphoxide and more slowly to aldicarb sulphone,[1] both of which are more soluble in water than the parent compound (330 and 10 g/L, respectively, at 25°C).[2] Reported log octanol–water partition coefficients for aldicarb range from 0.70 to 1.13.[3]

Aldicarb is a broad-spectrum, systemic carbamate insecticide used to control a variety of insects, mites and nematodes. Since its introduction in 1970, aldicarb has been registered for use on citrus crops, dry beans, grain, sorghum, ornamentals, pecans, peanuts, potatoes, seed alfalfa, soybeans, sugar beets, sugarcane, sweet potatoes and tobacco. Less than 25 000 kg were used in Canada in 1986.[4]

Aldicarb degrades in soil to essentially non-toxic concentrations with a half-life ranging from a few days to more than two months.[5,6] The primary mode of degradation to the sulphoxide and sulphone is oxidation by soil micro-organisms[7]; degradation to non-carbamate compounds appears to occur by microbial decay as well as by hydrolysis, depending on soil conditions.[6] Factors influencing the rate of degradation are moisture, organic matter and oxygen content of the soil, pH and temperature.[1,5,6,8–11]

Aldicarb and its degradation products are generally mobile in soil.[5,6] Leaching is most extensive in sandy or sandy loam soils,[5] as adsorption to soil is a function of the organic matter content.[12] As aldicarb, aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone have low reported partition coefficients in soils with low organic matter content (K_{oc} values range from 0 to 47), these compounds can potentially contaminate groundwater.[11]

Aldicarb is very persistent in groundwater. It degrades to non-toxic products with a half-life that ranges from a few weeks to as long as several years under typical conditions.[8] The primary mode of degradation is chemical hydrolysis, although there may also be some microbial decay in shallow groundwater.[13] Aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone residues are found in approximately a 1:1 ratio in groundwater.[5,6] Factors affecting the rate of disappearance in water are temperature and pH.[7,14]

Exposure

In a survey of 317 wells in eastern Canada in September 1986, aldicarb was detected in 167 of 782 samples; concentrations were above 10 ppb in only 9% of the 167 samples.[15] In surveys of private and municipal drinking water supplies in five Canadian provinces, conducted from 1980 to 1986, aldicarb was detected in 111 of 1017 samples (detection limits ranged from 0.01 to 3.0 µg/L); the maximum concentration was 28 µg/L.[16] In Prince Edward Island during 1985 and 1986, 77 of 96 samples (80%) in two areas contained aldicarb residues above the detection limit of 0.1 µg/L, with a maximum of 16.4 µg/L.[17] In the same province, groundwater quality was monitored between 1985 and 1988 near two potato fields to which aldicarb was applied at planting once or twice between 1983 and 1986. In May 1988, concentrations of aldicarb plus its degradation products exceeded 9 µg/L in 12% of 48 well samples.[18] Residues of aldicarb and its sulphoxide and sulphone have also been reported frequently in water samples in a number of U.S. states; concentrations are typically in the range 1–50 µg/L, and a maximum of

400 µg/L was recorded in one case from Long Island, New York.[19]

In analyses of 778 samples of various food commodities between 1982 and 1992, carried out by the Bureau of Field Operations, Health and Welfare Canada, detectable residues of aldicarb were found only in samples of potatoes from the 1984–85 crop year; aldicarb concentrations ranged up to 0.78 ppm in 28 of 74 samples of potatoes. No samples of any commodity contained aldicarb sulphone (n = 212) or aldicarb sulphoxide (n = 185).[20] In U.S. surveys, aldicarb sulphoxide was found in seven of 6391 samples of agricultural commodities between October 1, 1981, and September 30, 1986, at levels at or below 1.0 ppm.[21] In a 1982 U.S. survey of citrus fruits, aldicarb was not detected in oranges; however, the aldicarb concentration in one sample of grapefruit was 50 µg/kg. In other U.S. surveys, aldicarb was detected in 78% of potatoes sampled in 1979 at concentrations up to 470 µg/kg and in 94% of potatoes analysed in 1980 at concentrations ranging from 50 to 520 µg/kg.[22] In another survey of potatoes in the United States, conducted from 1980 to 1983, aldicarb and its degradation products were found in 48 of 81 samples, four of which contained levels above 0.5 ppm.[23] Based on its low octanol–water partition coefficient, aldicarb is not likely to bioaccumulate to a significant degree in animal tissue.[3]

The Canadian maximum residue limits established prior to 1991 for aldicarb in food allowed for the possibility of exposure that was close to the adverse effect level in young children and adolescents who consumed large quantities of fresh citrus fruit or cooked potatoes. The maximum residue limits were therefore lowered from 0.1 to 0.06 ppm for citrus juice and from 0.5 to 0.1 ppm for potatoes.[20] The latter precluded the use of aldicarb on potatoes, its major use in Canada, as the effective dose for mitigating insect infestation on potatoes is 0.5 ppm. In the United States, the average daily intake of aldicarb for a 25- to 30-year-old male has been estimated to be 0.0002 mg/kg bw, based on U.S. monitoring data for residues in foods.[24]

Analytical Methods and Treatment Technology

Aldicarb and its sulphoxide and sulphone oxidation products can be determined simultaneously by capillary gas chromatography. The sample is extracted with methylene chloride, evaporated at low temperature (<40°C) to prevent oxidation of aldicarb to the sulphone and injected at 200°C for detection as the respective nitriles with a nitrogen–phosphorus detector. The detection limit is 1 µg/L for all three compounds.[25]

Aldicarb and its metabolites were formerly quantifed as total aldicarb by conversion of aldicarb and aldicarb sulphoxide to the sulphone by hydrogen peroxide – acetic acid oxidation and separation by gas–liquid chromatography, followed by flame photometric detection.[26,27] This method is not suitable for quantification of the individual species, and it is tedious and subject to error.[11]

High-performance liquid chromatography (HPLC) is often the method of choice and is the basis of U.S. EPA Method 531 for carbamate pesticides.[28] Aldicarb, its sulphoxide and its sulphone are separated by reversed-phase HPLC, and the analytes are then hydrolysed to methylamine followed by post-column derivatization with ortho-phthalaldehyde and fluorescence detection. The detection limits are 1.3, 0.8 and 0.5 µg/L for aldicarb, the sulphoxide and the sulphone, respectively.[11,29]

As aldicarb is rapidly degraded to the sulphone and sulphoxide metabolites in the environment, appropriate treatment technology must be able to remove all three compounds efficiently. Granular activated carbon adsorption in home treatment devices has been found to be approximately 99% effective in removing a 200 or 1000 ppb mixture of aldicarb, aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone in a ratio of 10:45:45.[19] Chlorination has been investigated as a potential means of removing aldicarb from drinking water, as all residues are converted to aldicarb sulphoxide within minutes. The normal degradation of the sulphoxide to the sulphone is not affected. Both the sulphoxide and the sulphone are then degraded into unidentified products. Depending upon the toxicity of these unidentified degradation products, this method may prove to be feasible.[19] Aeration, or air stripping, has not been found to be very efficient in the removal of aldicarb from drinking water.[30]

Health Effects

Pharmacokinetics and Metabolism

Aldicarb is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract, the respiratory tract and the skin. The metabolic pathway for aldicarb is similar in all species studied. Aldicarb is rapidly oxidized to aldicarb sulphoxide, which is further metabolized more slowly by oxidation and hydrolysis to aldicarb sulphone. Both metabolites as well as the parent compound are degraded to the corresponding oximes and nitriles, which are broken down into aldehydes, acids and alcohols. Ingested aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone are metabolized in the same manner as the parent compound.[1,31]

Elimination of aldicarb is rapid; it does not accumulate in tissues. In rats, 80% of an orally administered dose of radioactively labelled aldicarb was eliminated in the urine within 24 hours; 4% was detected in the faeces; none was detected in tissues by

the fifth day.[32] Enterohepatic circulation of metabolites following oral exposure has been reported. In bile duct cannulated rats administered a single dose of 0.1 mg/kg bw aldicarb ^{14}C-thiomethyl in vegetable oil by intubation, 28.6% of the dose was eliminated in the bile within 48 hours.[33] Aldicarb appears to cross the placental barrier, based on the toxic effects observed in foetuses of rats administered aldicarb by gastric intubation.[34,35]

Aldicarb inhibits the action of acetylcholinesterase at neural synapses of both the central and peripheral nervous systems by reversible complexation. Without removal by the enzyme, acetylcholine accumulates at the receptor sites of the junction, resulting in the inability of the target muscle or nerve to return to its resting state. The aldicarb–acetylcholinesterase complex may dissociate to form aldicarb and the enzyme, or it may decompose into a carbamylated enzyme plus the oxime. The carbamylated enzyme is then hydrolysed into the free enzyme and methyl carbamic acid, thus detoxifying the insecticide.[31,36]

Human Health Effects

Clinical symptoms of aldicarb intoxication are cholinergic in nature and include dizziness, weakness, diarrhoea, nausea, vomiting, abdominal pain, excessive perspiration, blurred vision, headache, muscular fasciculations or convulsions, temporary paralysis of the extremities and dyspnoea. Recovery is rapid, usually within six hours.[36] Aldicarb is considered to be one of the most acutely toxic pesticides,[37] with several incidents of accidental or intentional poisoning being reported.[1,38,39] Poisoning has resulted from ingestion of produce such as melons and cucumbers containing low levels of aldicarb and aldicarb metabolites.[40–43] In one report of illness resulting from ingestion of contaminated cucumbers, the dose was estimated to be in the range 0.006–0.25 mg/kg bw.[40] In incidents involving contaminated melons, estimates of the dose of aldicarb that caused illness were as low as 0.0021 mg/kg bw.[44]

In a human volunteer study, groups of four adult males ingested aqueous aldicarb in single doses of 0.025, 0.05 or 0.10 mg/kg bw. Whole blood acetylcholinesterase activity was measured at 18 hours and one hour prior to exposure and at one, two, four and six hours following exposure. Cholinergic symptoms were observed in the highest dose group. A dose-related depression of acetylcholinesterase activity, predominantly in the first two hours following exposure, was observed in all subjects. Based on the highest pre-exposure acetylcholinesterase levels, the mean values for maximum percent inhibition in the 0.025, 0.05 and 0.10 mg/kg bw dose groups were 47, 64 and 73%, respectively. It should be noted, however, that acetylcholinesterase levels in individuals varied considerably between 18 hours and one hour pre-dosing (e.g., 167 versus 85 µmol/mL per hour in one subject), and the author commented that the radiometric method of analysis employed may not reflect true acetylcholinesterase levels in the red blood cells. All of the volunteers reported feeling normal after six hours.[45] In a similar study, two volunteers ingested doses of aqueous aldicarb of 0.05 or 0.26 mg/kg bw. Clinical signs of intoxication were observed only in the subject receiving 0.26 mg/kg bw.[46]

In a double-blind, placebo-controlled human volunteer study carried out in 1992 for Rhone-Poulenc,[47] single oral doses of aldicarb were administered in orange juice to 39 males (0, 0.01, 0.025, 0.05 and 0.075 mg/kg bw; one male received 0.06 mg/kg bw by accident) and nine females (0, 0.025 and 0.05 mg/kg bw) (six men and five women received both a dose and a placebo at different times). An inhibition of 20% or greater in red blood cell cholinesterase was observed at 0.025 mg/kg bw in one of eight males and two of four females, and reductions were statistically significant in that and higher dose groups. One male at 0.06 mg/kg bw demonstrated profuse whole body sweating, considered an aldicarb-related cholinergic symptom; one male at each of 0.05 and 0.025 mg/kg bw also showed slight localized sweating, thus possibly giving some indication of a dose–response relationship. In females, the only clinical sign was a slight increase in saliva at 0.05 mg/kg bw. Inhibition of plasma cholinesterase occurred at all doses but was not considered to be adverse. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was considered to be 0.01 mg/kg bw for erythrocyte cholinesterase inhibition and sweating, a clinical symptom.[48]

The effects of chronic ingestion of aldicarb on human immune function were investigated in a limited cross-sectional epidemiological study of 50 women between the ages of 18 and 70 in Wisconsin. Twenty-three of the women ingested drinking water containing detectable levels of aldicarb (range 1–61 ppb, mean 16.1 ppb) daily; the other 27 women consumed water containing no detectable aldicarb (<1 ppb). Data on length of residency or duration of exposure were not reported. Based on information on health status obtained by interview, recorded fluid intake and the results of laboratory immune function blood tests, the authors concluded that there was an association between consumption of aldicarb-contaminated drinking water and abnormalities in various subsets of T-cell populations in women with otherwise intact immune systems. Women in the exposed group had increased numbers of T8 cells, an increased percentage of total lymphocytes as T8 cells and a decreased ratio of T4:T8 cells. Response to the antigen *Candida* in a lymphocyte

stimulation assay was also elevated in exposed women. These findings were significantly correlated with daily aldicarb ingestion in drinking water. No clinical evidence of immunodeficiency was reported in any of the women.[49]

This study has been reviewed by government agencies in Canada and the United States,[48] as well as by independent panels of experts.[50] The limitations of the study noted by these reviewers include the small size of the exposed group, the failure to calculate aldicarb dose on a body weight basis (which prevented construction of a meaningful dose–response relationship), the failure to match exposed and control groups with respect to water supply (the exposed group was served by private wells, whereas half of the control group was supplied by municipal sources) and the failure to determine the presence of other possible contaminants in the drinking water. Moreover, although there was a significant difference in the values for T8 cell counts and the ratio of T4:T8 cells between the exposed and the control groups, both were within the normal range.[31] The consensus of the reviewers was that the study provides little evidence for immunotoxic effects caused by aldicarb exposure.

One of the criticisms mentioned above, namely the failure to determine the presence of other contaminants in the drinking water supply, was addressed in a follow-up in 1987 of 45 of the 50 women in the original Wisconsin study. Only five individuals were found to be currently exposed to aldicarb (mean daily intake of aldicarb estimated to be 0.022 µg/kg bw). The protocol of the follow-up was similar to that of the original study, but drinking water was analysed for a number of additional organic and inorganic parameters. No adverse clinical effects were reported; however, in the five exposed women, the mean percentage of lymphocytes (50% versus 36% in the 40 unexposed women drinking water from private or municipal supplies), the mean number of CD2+ T cells (formerly referred to as T11 cells; 2606 versus 1850 cells/mm^3) and the mean number of total CD8+ T cells (formerly T8 cells; 1069 versus 563 cells/mm^3) were increased. However, the difference in the mean percentage of lymphocytes was significant only when the exposed women were compared with unexposed women drinking municipal tap water. Unlike the previous study, no differences in the *Candida* stimulation assays or the ratio of CD4+ (formerly T4 cells) to CD8+ T cells were noted. Three of the individuals exposed to detectable aldicarb concentrations in the earlier study had installed activated carbon filters in their homes. The mean absolute CD8+ T cell count for these individuals had decreased by almost 50% since 1985, and the percentage of CD8+ T cells had decreased from 30% to 20%. There was a 23% increase in the absolute CD8+ T cell count in one woman who was unexposed in 1985 but was now exposed to aldicarb in her drinking water, although there was no significant change in the percentage of these cells. There were no significant associations with any of the other drinking water contaminants measured. The authors concluded that, in spite of the extremely low power of this study to detect differences, changes in the cellular distribution of immune system parameters were observed in women exposed to aldicarb in their drinking water.[51] However, this follow-up adds little weight to the results of the original study, as it has many of the same limitations. Further research on the effects of aldicarb on the immune system is, however, warranted.

In a pilot study in Suffolk County, New York, the relationship between levels of aldicarb in drinking water and delayed neuropathy was investigated. Information on rather subjective symptoms was obtained from 641 individuals by self-administered questionnaire; no clinical examinations were conducted. The overall response rate was poor (19.9%). Based on the number of positive responses on the questionnaire, the results for each individual were classified as being vaguely, possibly or probably suggestive of a neurological syndrome. Respondents were divided into four exposure groups based on aldicarb concentrations in their drinking water: 8–15 ppb, 16–35 ppb, 36–66 ppb and >66 ppb. There was a significant association between the age-adjusted rates for all neurological syndromes (i.e., combined vague, possible and probable) and increasing aldicarb concentration. It was not reported whether the subjects were classified blindly on the basis of the results of the questionnaire or whether the respondents were aware of their exposure status. The authors recommended further studies to investigate this association.[52]

In 1035 residents of 462 households in Long Island, New York, information on food consumption, symptoms experienced and illnesses diagnosed was obtained by self-administered questionnaire. There was a possible association between aldicarb exposure and diarrhoea; however, this association was not confirmed in a similar follow-up study involving children. There was no relationship between aldicarb concentrations in drinking water or food and other reported symptoms or diagnosed illnesses.[53]

Health Effects in Experimental Animals and *In Vitro*

Acute and Short-Term Toxicity

Aldicarb is highly acutely toxic in animals; the oral LD_{50} in rats ranges from 650 tc 930 µg/kg bw,[54] depending on the vehicle. Aldicarb is most acutely toxic when administered in corn or peanut oil.[36] The oral LD_{50} in rats for aldicarb sulphoxide is similar to

that of the parent compound, whereas the LD_{50} for the sulphone is approximately 25 times higher.[31]

A mixture of 1:1 aldicarb sulphoxide:aldicarb sulphone (the ratio of concentrations generally present in drinking water) was administered in drinking water to Wistar rats (10 per sex per group) at nominal concentrations of 0, 0.075, 0.3, 1.2, 4.8 or 19.2 ppm for 29 days. Plasma and erythrocyte cholinesterase activities were measured at eight, 15 and 29 days of treatment, and brain cholinesterase activity was determined at terminal sacrifice (29 days). Body weight gain was reduced in both sexes in the highest dose group, as was water consumption; food consumption was reduced only in males in this group. Mean plasma cholinesterase activity was reduced in both males and females in the highest dose group for all three sampling periods (68, 77 and 73% reduction in males and 74, 74 and 65% reduction in females, respectively). Mean erythrocyte cholinesterase activity was also depressed in both sexes exposed to 19.2 ppm (57, 63 and 59% in males and 54, 58 and 63% in females for the three sampling periods). In male rats exposed to 4.8 ppm, there was a 28% reduction in plasma cholinesterase activity at day 8 of exposure and a 25% reduction in erythrocyte cholinesterase activity at day 29. Brain cholinesterase activity was reduced 10% in females in the highest dose group at the end of the study. There was no aldicarb-related mortality or clinical signs of acetylcholinesterase inhibition. The researchers considered the effects observed in males exposed to 4.8 ppm to be of questionable biological significance and considered the "no-ill-effect level" to be 4.8 ppm, which they stated was equivalent to a dose of 0.5 mg/kg bw per day. Based on analysis of the drinking water administered to the rats, the actual concentration averaged approximately 80% of the nominal concentration.[55] Therefore, the NOAEL would be 0.4 mg/kg bw per day.

The effects of aldicarb and aldicarb metabolites administered in the diet have been investigated in several early short-term studies in rats, mice and dogs,[56–66] reviewed by the FAO/WHO.[1] In several of these studies, cholinesterase activity was not determined or was measured one or two days following cessation of treatment. In view of the rapidly reversible nature of the inhibition of cholinesterase activity induced by aldicarb, these studies do not provide adequate information to determine NOAELs.

In two recent monkey studies, two groups of cynomolgus monkeys were given a single feeding of bananas prepared to provide 0 or 0.005 mg/kg bw per day of aldicarb sulphoxide/aldicarb sulphone residues. No deaths or clinical signs were reported. Plasma cholinesterase was depressed more than 20% at one, two and four hours and slightly depressed (13–14%) at six hours. No depression was seen at 12 or 24 hours. Maximum depression was noted at two hours. No effect on erythrocyte cholinesterase was apparent. The second study used the same design but used watermelon as the vehicle. Similar results were obtained, but peak plasma cholinesterase depression was observed at one hour.[67]

Subchronic and Chronic Toxicity

Groups of 10 rats per sex per dose level were fed dietary concentrations of aldicarb resulting in 0, 0.02, 0.1 or 0.5 mg/kg bw per day for 90–93 days. One male per group was sacrificed on days 1, 4 and 29 and one female per group was sacrificed on days 2 and 30 for cholinesterase determinations. Mortality was increased and body weight gain was depressed at 0.5 mg/kg bw per day. Although brain and erythrocyte cholinesterase activities were not affected, plasma cholinesterase was marginally depressed at 0.5 mg/kg bw per day. The no-observed-effect level (NOEL) was set at 0.02 mg/kg bw per day, based on the significantly increased mortality at the 0.5 mg/kg bw per day feeding level and a slight but non-statistically significant increase in mortality in the group fed at 0.1 mg/kg bw per day.[67]

Groups of rats (15 per sex per dose, strain unspecified) were fed diets containing concentrations of aldicarb sulphoxide equivalent to doses of 0, 0.125, 0.25, 0.50 or 1.0 mg/kg bw per day for six months, with an interim kill at three months. Growth was reduced in males at 0.25 mg/kg bw per day and above and in females at 1.0 mg/kg bw per day. Plasma and erythrocyte cholinesterase activities were depressed in males consuming 0.25 mg/kg bw per day and above and in females in the two highest dose groups. Additional groups of rats (five of each sex) were fed aldicarb sulphoxide in the diet equivalent to doses of 0, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.50 or 1.0 mg/kg bw per day for three or six months. Some of the animals were sacrificed immediately following exposure, whereas others were placed on a control diet for 24 hours. Depressions in cholinesterase activity in animals sacrificed immediately after exposure were similar to those seen in the first part of the study. There was no cholinesterase inhibition in animals allowed to recover for one day before sacrifice. The NOAEL for cholinesterase inhibition was considered to be 0.125 mg/kg bw per day.[56]

In a two-year study, Carworth Farms-Elias rats (20 per sex per dose) were fed aldicarb in the diet at concentrations equivalent to 0, 0.005, 0.025, 0.05 or 0.1 mg/kg bw per day. Groups of 16 male and 16 female rats were also fed the same diets concurrently for one year and sacrificed at six and 12 months. There were no significant differences in any of the treated groups based on food consumption, mortality and life span, incidence of infection, relative liver and kidney weights, body weight gain, maximum body weight, haematocrit,

incidence of neoplasms, incidence of pathological lesions and brain, plasma and erythrocyte cholinesterase levels. Although the NOEL was assessed to be 0.1 mg/kg bw per day,[68] this study was not considered appropriate because of the small number of animals used and the absence of descriptions of the methods used for the measurement of cholinesterase inhibition.

In an additional two-year study, Greenacres Laboratory Controlled Flora rats (20 per sex per dose) were fed diets containing aldicarb (0.3 mg/kg bw per day), aldicarb sulphoxide (0.3 or 0.6 mg/kg bw per day), aldicarb sulphone (0.6 or 2.4 mg/kg bw per day) or a 1:1 mixture of aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone (0.6 or 1.2 mg/kg bw per day). Plasma cholinesterase activity and body weight gain were depressed in males consuming 1.2 mg/kg bw per day of the aldicarb sulphoxide/aldicarb sulphone mixture. Mortality was increased in male and female rats consuming 0.6 mg/kg bw per day of aldicarb sulphoxide. The authors considered the NOAELs to be 0.3 mg/kg bw per day for aldicarb and aldicarb sulphoxide, 2.4 mg/kg bw per day for aldicarb sulphone and 0.6 mg/kg bw per day for the 1:1 mixture of aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone.[69]

Weil and Carpenter[70] administered aldicarb in the diet to beagle dogs (three per sex per dose) at levels equivalent to 0, 0.03, 0.059 or 0.1 mg/kg bw per day for two years. No adverse effects on body weight, appetite, mortality, histopathology, haematology, biochemistry or terminal liver and kidney weights were observed in any of the dose groups.

Groups of beagle dogs (three per sex per dose level) were fed aldicarb at dietary concentrations of 0, 0.02, 0.04 or 0.075 mg/kg bw per day (0, 0.8, 1.6 or 3 ppm) for two years, five times weekly. No adverse effects on survival, body weight, food intake, absolute or relative liver or kidney weights, haematology, clinical chemistry, erythrocyte or brain cholinesterase activity or pathology were observed at any dose level. The NOEL was assessed at 0.075 mg/kg bw per day (3 ppm).[67]

A recent dog study exposed five groups of beagles to 95.5% pure aldicarb in the diet at doses of 0, 0.025, 0.05, 0.125 and 0.25 mg/kg bw per day (0, 1, 2, 5 or 10 ppm) for 12 months. An increased incidence of gastrointestinal disturbances (soft stools, mucoid stools, diarrhoea) in all treated groups compared with controls, although not strictly dose related, precluded the determination of a NOAEL. Inhibition was noted for plasma cholinesterase (at 0.05 mg/kg bw per day and above), for erythrocyte cholinesterase (marginally in males and females at 0.125 mg/kg bw per day and higher) and for brain cholinesterase (at 0.25 mg/kg bw per day in males only). Skin inflammation was noted in some dogs at 0.05 mg/kg bw per day and above, which could be associated with the low incidence of histiocytomas observed at 0.125 and 0.25 mg/kg bw per day (1/10 at each dose level).[67]

Carcinogenicity

No significant increases in the incidence of tumours of any type were reported in the two-year studies in rats conducted by Weil and Carpenter.[68,69] In an 18-month bioassay in male CD-1 mice, in which groups of 50 animals were fed aldicarb in the diet equivalent to doses of 0, 0.1, 0.3 or 0.7 mg/kg bw per day, there were no increases in the incidence of tumours related to treatment.[70] In an additional 18-month bioassay in Charles River CD-1 mice, groups of 50 animals per sex were administered aldicarb sulphone in the diet equivalent to doses of 0, 0.15, 0.6, 2.4 or 9.6 mg/kg bw per day. There was no significant difference in the incidence of tumours in the treated groups compared with controls.[71]

The National Cancer Institute[72] conducted bioassays in F344 rats and B6C3F$_1$ mice (50 per sex per dose group, 25 per sex in control group) that ingested aldicarb at 2 or 6 ppm in the diet for 103 weeks. Although numerous tumours were observed in the treated animals, there were no significant increases that could be attributed to aldicarb administration. However, as no significant differences were observed in mean body weights and mortality, administered doses in these studies may not have been sufficiently high for maximum sensitivity.

Quarles *et al.*[73] examined the transforming and tumorigenic activity of aldicarb following intraperitoneal injections of 0.1 or 0.5 mg/kg bw of aldicarb or 2.0 mg/kg bw of the nitroso derivative of aldicarb to pregnant hamsters on day 10 of gestation. Cultured foetal cells were plated on day 13, then injected subcutaneously into young adult nude mice, which were observed for 6–12 months. Aldicarb did not induce either morphological transformants or cells that grew in agar, whereas the nitrosoaldicarb induced morphological transformants that were tumorigenic in nude mice.

Mutagenicity

Dominant lethal mutations were not induced by aldicarb or aldicarb sulphone in studies in which treated male rats were mated with unexposed females.[74,75] A significant increase in chromosomal aberrations was observed in bone marrow cells of male albino rats following intraperitoneal injection of an aldicarb: acetone solution for one or five days. The authors concluded that aldicarb may be clastogenic in rats and may have a cumulative effect, as greater numbers of chromosomal aberrations were produced by repeated treatments compared with single injections.[76] However, no chromosomal aberrations were induced by aldicarb

in another assay on rat bone marrow cells *in vivo*, with or without metabolic activation.[77]

Aldicarb induced a significant increase in sister chromatid exchange in cultured human lymphocytes, both with and without metabolic activation,[78,79] but did not cause DNA damage in human skin fibroblasts.[80] Neither aldicarb sulphoxide nor aldicarb sulphone induced mutations in Chinese hamster ovary cells with or without activation,[81–83] nor was there unscheduled DNA repair synthesis in cultured rat hepatocytes exposed to either metabolite.[84,85] Aldicarb was found to be weakly mutagenic in *Salmonella typhimurium* in the Ames test, but only without activation by liver microsomal enzymes.[36] It induced damage in a repair-deficient strain of *S. typhimurium* but not in a repair-proficient strain.[86] The results for aldicarb and aldicarb metabolites in Ames mutagenesis assays conducted by other researchers have been negative.[87–90] Aldicarb did not cause reverse mutation in *Escherichia coli* WP2 or *Saccharomyces cerevisiae*.[87,91]

Teratogenicity and Reproductive Effects

No significant effects on fertility, gestation, viability of offspring, lactation or mean litter weights and no histological effects in litters were observed in a three-generation reproduction study in CFE rats in which aldicarb was administered in the diet at doses of 0.05 or 0.1 mg/kg bw per day.[92] In a repeat three-generation study in Harlan-Wistar albino rats, there was a significant difference in the body weight of second-generation pups of the highest dose group (0.7 mg/kg bw per day).[74] Aldicarb sulphone was administered in the diet at doses up to 9.6 mg/kg bw per day in a three-generation reproduction study in Harlan-Wistar albino rats. Although the body weights of males were reduced in the highest dose group, it was concluded that aldicarb did not produce any adverse effects on reproduction in this study.[75]

Teratogenic effects were not reported in any of the three-generation studies. Cambon *et al.*[34,35] reported that single aldicarb doses of 0.001, 0.01 or 0.1 mg/kg bw per day administered by gastric intubation to pregnant Sprague-Dawley rats on the 18th day of gestation caused a significant inhibition of brain acetylcholinesterase activity, which was greater in foetal than in maternal tissues and involved different isoenzymes. No significant differences in foetal malformations or developmental variations were observed in the offspring of pregnant Dutch-Belted rabbits administered daily aldicarb doses of 0, 0.1, 0.25 or 0.50 mg/kg bw via gavage on days 7 through 27 of gestation. Although the number of viable foetuses and implantation values were less in treated groups than in controls, the values were within the normal range for historical controls.[93] Similarly, teratogenic effects were not observed in a study in which pregnant CD rats were orally administered aldicarb at doses up to 0.5 mg/kg bw per day for 10 days during gestation.[94]

Immunotoxicity and Delayed Neurotoxicity

There was an inverse dose–response relationship for the suppression of immune parameters in Swiss Webster or CF-1 mice exposed to doses of 1–1000 ppb aldicarb in drinking water for 14 or 34 days.[95] However, this relationship was not confirmed in additional 34-day studies in which adverse effects were not reported in Swiss Webster and B6C3F$_1$ mice drinking water containing 0.1–1000 ppb aldicarb.[96,97]

Daily intraperitoneal injections of 0.01–10 ppb aldicarb for seven days caused a 64–100% suppression in macrophage-mediated cytotoxicity to LSA tumour cells in C3H mice, but concentrations up to 1000 ppb did not alter the natural killer cell mediated cytotoxicity against NK-sensitive YAC-1 tumour cells. Macrophage-mediated cytotoxicity was suppressed to a greater degree by the repeated injections than by a single treatment, and the lowest administered aldicarb concentration produced the greatest decrease in macrophage-mediated cytotoxicity at a high ratio of effector cells to target cells.[98] The results of animal studies thus indicate that the immune response reported in the studies on humans[49,51] cannot be discounted entirely, despite the weak evidence of the studies themselves, and that further work is required on this aspect.

Neither aldicarb nor aldicarb sulphone induced delayed neurotoxicity in chickens.[99,100] Intraperitoneal injections of 0.266 mg/kg bw aldicarb and above interfered with avoidance behaviour in rats.[101] Aldicarb and aldicarb metabolites do not potentiate the effects produced by other carbamate pesticides or organophosphorus insecticides in rats or mice.[102–105]

Classification and Assessment

Aldicarb has not induced increases in tumour incidence in carcinogenicity bioassays in rats and mice and has therefore been classified by the Food Directorate of Health Canada as probably not carcinogenic to humans. For these compounds, the acceptable daily intake (ADI) is derived on the basis of division of a NOAEL or lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) for other toxic effects by an uncertainty factor. Although there has been weak evidence that aldicarb may be immunotoxic, the only toxic effect observed consistently in studies conducted to date is the rapidly reversible inhibition of acetylcholinesterase activity. The biological significance of changes in cholinesterase levels in humans and experimental animals has been a source of much controversy owing to a lack of concordance of plasma or blood cholinesterase

inhibition with clinical signs of disruptions in nerve transmission. There is also a significant degree of individual variation in the degree of inhibition that is manifested clinically in humans and animals.[106] Therefore, it has been difficult to establish a level of cholinesterase depression considered to be biologically significant.

The two major metabolites of aldicarb, the sulphoxide and the sulphone, are also acetylcholinesterase inhibitors, with the sulphoxide approximately equipotent with the parent compound and the sulphone somewhat less potent. Long-term exposure of laboratory animals to toxic doses of aldicarb and/or its toxic metabolites does not result in a greater toxic response than that seen after a single dose, owing to the rapidly reversible nature of the effect and the complete restoration of normal values within a few hours, usually well before additional exposure takes place. In this case, acute studies are considered to be as appropriate as longer-term studies as a basis for derivation of the ADI. The toxicity of aldicarb is dependent on the vehicle and nature of administration, possibly owing to reduced bioavailability of the compound or to the bolus effect of certain forms of administration (e.g., gavage).[107] The studies considered most appropriate for derivation of the ADI, therefore, are those in which aldicarb was administered in the diet or drinking water. The anticholinergic responses of various species of laboratory animals to aldicarb are comparable in degree to those seen in humans, based on similar NOAELs observed in dogs, rats, monkeys and humans, over acute or long-term exposure periods. Therefore, it was not considered necessary to rely on animal toxicity studies, and a new human volunteer study that included both males and females was chosen as the basis for derivation of the ADI.[47,48] In this study, a NOAEL of 0.01 mg/kg bw was determined, based on inhibition of red blood cell cholinesterase at 0.025 mg/kg bw and higher and on the occurrence of profuse sweating over the whole body, a clinical symptom of cholinesterase inhibition, at 0.06 mg/kg bw, with suggestions of this effect in the form of mild localized sweating at 0.025 and 0.05 mg/kg bw. No uncertainty factor was considered necessary as an adjustment for the acute nature of the exposure because of the transient nature of the effect and the extensive database indicating that no additional toxicity is elicited after a longer duration of exposure. Information from several series of poisonings as a result of the improper use of aldicarb indicated that susceptible populations including adolescents would be protected from any adverse effects, with some margin of safety, at the level calculated on the above basis. The ADI has therefore been derived as follows:

$$\text{ADI} = \frac{0.01 \text{ mg/kg bw per day}}{10} = 0.001 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 0.01 mg/kg bw per day is the NOAEL for red blood cell cholinesterase inhibition in the 1992 human volunteer study carried out for Rhone-Poulenc[47,48]
- 10 is the uncertainty factor (×10 for the variability observed in the human population).

Rationale

Because aldicarb is classified as probably not carcinogenic to humans, the maximum acceptable concentration (MAC) is derived from the ADI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.001 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.009 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.001 mg/kg bw per day is the ADI, as derived above
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of total daily intake of aldicarb allocated to drinking water
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water by an adult.

This guideline is considered to be applicable to the total of aldicarb and its toxic metabolites, aldicarb sulphoxide and aldicarb sulphone.

References

1. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Pesticide residues in food — 1979 monographs. No. 20 (Suppl.). Joint meeting of the FAO panel of experts and the WHO expert group on pesticide residues, Geneva (1979).

2. Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2nd edition (update April 1, 1988). Nottingham, UK (1988).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. and Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103: 1 (1988).

4. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide Registrant Survey, 1986 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

5. U.S. Environmental Protection Agency. EPA notice of preliminary determination regarding continued registrations of products containing aldicarb. Fed. Regist., 53: 24630 (1988).

6. Cohen, S.Z., Creeger, S.M., Carsel, R.F. and Enfield, C.G. Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses. In: Treatment and disposal of pesticide wastes. R.F. Krueger and J.N. Seiber (eds.). ACS Symp. Ser. No. 259, American Chemical Society, Washington, DC. p. 297 (1984).

7. Lightfoot, E.N., Thorne, P.S., Jones, R.L., Hansen, J.L. and Romine, R.R. Laboratory studies on mechanisms for the degradation of aldicarb, aldicarb sulphoxide, and aldicarb sulphone. Environ. Toxicol. Chem., 6: 377 (1987).

8. U.S. Environmental Protection Agency. EPA notice initiating review of aldicarb pesticides. Fed. Regist., 49: 28320 (1984).

9. Coppedge, J.R., Lindquist, D.A., Bull, D.L. and Dorough, H.W. Fate of 2-methyl-2(methylthio) propionaldehyde O-(methyl-carbamoyl) oxime (Temik) in cotton plants and soil. J. Agric. Food Chem., 15: 902 (1967).

10. Bull, D.L., Stokes, R.A., Coppedge, J.R. and Ridgway, R.L. Further studies of the fate of aldicarb in soil. J. Econ. Entomol., 63(4): 1283 (1970).

11. Moye, H.A. and Miles, C.J. Aldicarb contamination of groundwater. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 105: 99 (1988).

12. Lorber, M.N., Cohen, S.Z., Noren, S.E. and Buchananne, G.D. A national evaluation of leaching potential of aldicarb — part 1: An integrated assessment methodology. Groundwater Monit. Rev., 9(4): 109 (1989).

13. Jones, R.L. The aldicarb experience — 2: Results of monitoring and research programs. Revision of paper presented at the Soil Science Society of America Workshop on the Contamination of Groundwater, New Orleans, December 5–6, 1986 (1988), cited in reference 12.

14. Dierberg, F.E. and Given, C.J. Aldicarb studies in groundwaters from Florida citrus groves and their relation to ground-water protection. Ground Water (U.S.A.), 24(1): 16 (1986).

15. Union Carbide. Temik aldicarb drinking water sampling program. Unpublished data submitted to the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa (1986).

16. Hiebsch, S. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, Ottawa (1988).

17. Priddle, M.W., Jackson, R.E., Novakowski, S., Deuhoed, S., Graham, B.W., Patterson, R.J., Chaput, D. and Jardine, D. Migration and fate of aldicarb in the sandstone aquifer of Prince Edward Island. Water Pollut. Res. J. Can., 22(1): 173 (1987).

18. Priddle, M.W., Jackson, R.E. and Mutch, J.P. Contamination of the sandstone aquifer of Prince Edward Island, Canada, by aldicarb and nitrogen residues. Groundwater Monit. Rev., 9(4): 134 (1989).

19. Union Carbide. Union Carbide agricultural products. Temik® aldicarb pesticide. Removal of residues from water. Research and Development Department (1979), cited in reference 28.

20. Health Canada. Pesticides rulings proposal: aldicarb (Temik). Prepared by the Food Directorate, Health Protection Branch, July (1994).

21. Hundley, H.K., Cairns, T., Luke, M.A. and Masumoto, H.T. Pesticide residue findings by the Luke method in domestic and imported foods and animal feeds for fiscal years 1982–1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(5): 875 (1988).

22. U.S. Environmental Protection Agency. Proposed rules. Fed. Regist., 50: 219 (1985).

23. Krause, R.T. Liquid chromatographic determination of N-methylcarbamate insecticides and metabolites in crops. I: Collaborative study. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 68(4): 726 (1985).

24. Gunderson, E.L. FDA Total Diet Study, April 1982 – April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(6): 1200 (1988).

25. Zhong, W.Z., Lemley, A.T. and Spalik, J. Quantitative determination of ppb levels of carbamate pesticides in water by capillary gas chromatography. J. Chromatogr., 299: 269 (1984).

26. Maitlen, J.C., McDonough, L.M. and Beroza, M. Determination of residues of 2-methyl-2(methylthio) propionaldehyde O-(methyl-carbamoyl) oxime (UC 21149, Temik) and its sulfoxide and sulfone by gas chromatography. J. Agric. Food Chem., 16: 549 (1968).

27. Maitlen, J.C., McDonough, L.M. and Beroza, M. Rapid method for the extraction, cleanup and GC determination of toxic residues of Temik. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 52(4): 786 (1969).

28. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory for aldicarb in drinking water. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 104: 21 (1988).

29. Foerst, D.L. and Moye, H.A. Aldicarb and related compounds in drinking water via direct aqueous injection HPLC with post-column derivatization. EPA/600/D-85/051, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH (1985).

30. Environmental Science and Engineering. Review of treatability data for removal of twenty-five synthetic organic chemicals from drinking water. Prepared for the U.S. Environmental Protection Agency's Office for Drinking Water (1984), cited in reference 28.

31. Baron, R.L. and Merriam, T.L. Toxicology of aldicarb. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 105: 1 (1988).

32. Andrawes, N.R., Dorough, H.W. and Lindquist, D.A. Degradation and elimination of Temik in rats. J. Econ. Entomol., 60: 979 (1967).

33. Marshall, T.C. and Dorough, H.W. Biliary excretion of carbamate insecticides in the rat. Pestic. Biochem. Physiol., 11: 56 (1979).

34. Cambon, C., Declume, C. and Derache, R. Effect of the insecticidal carbamate derivatives (carbofuran, pirimicarb, aldicarb) on the activity of acetylcholinesterase in tissues from pregnant rats and foetuses. Toxicol. Appl. Pharmacol., 49: 203 (1979).

35. Cambon, C., Declume, C. and Derache, R. Foetal and maternal rat brain acetylcholinesterase: isoenzyme changes following insecticidal carbamate derivatives poisoning. Arch. Toxicol., 45: 257 (1980).

36. Risher, J.F., Franklin, L.M. and Stara, J.F. The toxicologic effects of the carbamate insecticide aldicarb in mammals: a review. Environ. Health Perspect., 72: 267 (1987).

37. Hayes, W.J. Pesticides studied in man. Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1982).

38. Parks, P., Lipman, J. and Eidelman, J. Carbamate toxicity. S. Afr. Med. J., 72: 222 (1987).

39. Lee, M.H. and Ransdell, J.F. A farmworker death due to pesticide toxicity: a case report. J. Toxicol. Environ. Health, 14: 239 (1984).

40. Hirsch, G.H., Mori, B.T., Morgan, G.B., Bennett, P.R. and Williams, B.C. Report of illnesses caused by aldicarb-contaminated cucumbers. Food Addit. Contam., 5(2): 155 (1987).

41. Anonymous. Aldicarb food poisoning from contaminated melons — California. J. Am. Med. Assoc., 256(2): 175 (1986).

42. Green, M.A., Heumann, M.A., Wehr, H.M., Foster, L.R., Williams, L.P., Polder, J.A., Morgan, C.L., Wagner, S.L., Wanke, L.A. and Witt, J.M. An outbreak of watermelon-borne pesticide toxicity. Am. J. Public Health, 77(11): 1431 (1987).

43. Goes, E.A., Savage, E.P., Gibbons, G., Aaronson, M., Ford, S.A. and Wheeler, W.H. Suspected foodborne carbamate pesticide intoxications associated with ingestion of hydroponic cucumbers. Am. J. Epidemiol., 111(2): 254 (1980).

44. Jackson, R.J. and Goldman, L. Aldicarb poisoning — comment. J. Am. Med. Assoc., 256(23): 3218 (1986).

45. Haines, R.G. Ingestion of aldicarb by human volunteers: a controlled study of the effects of aldicarb on man. Unpublished study, Union Carbide Agricultural Products Co. (1971).

46. Cope, O.E. and Romine, R.R. Temik aldicarb pesticide. Results of aldicarb ingestion and exposure studies with humans and results of monitoring human exposure in working environments. Unpublished study, file no. 18269, Union Carbide Agricultural Products Co. (1973).

47. Rhone-Poulenc AG Company. A safety and tolerability study of aldicarb at various dose levels in healthy male and female volunteers. Inveresk Clinical Research Report No. 7786 (1992), cited in reference 48.

48. IRIS (Integrated Risk Information System). On-line database of the U.S. Environmental Protection Agency, January (1995).

49. Fiore, M.C., Anderson, H.A., Hong, R., Golubjatnikov, R., Seiser, J.E., Nordstrom, D., Hanrahan, L. and Belluck, D. Chronic exposure to aldicarb-contaminated groundwater and human immune function. Environ. Res., 41: 633 (1986).

50. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. 2nd edition. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva (in press).

51. Mirkin, I.R., Anderson, H.A., Hanrahan, L., Hong, R., Golubjatnikov, R. and Belluck, D. Changes in T-lymphocyte distribution associated with ingestion of aldicarb-contaminated drinking water: a follow-up study. Environ. Res., 51: 35 (1990).

52. Sterman, A.B. and Varma, A. Evaluating human neurotoxicity of the pesticide aldicarb: when man becomes the experimental animal. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 5: 493 (1983).

53. Whitlock, N.H., Schuman, S.H. and Loadholt, C.B. Executive summary and epidemiologic survey of potential acute health effects of aldicarb in drinking water — Suffolk County, N.Y. South Carolina Pesticide Hazard Assessment Program Center, Medical University of South Carolina, Charleston, SC. Prepared for the Health Effects Branch, Hazard Evaluation Division, Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency (1982), cited in reference 31.

54. National Institute of Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (1989).

55. DePass, L.R., Weaver, E.V. and Mirro, E.J. Aldicarb sulfoxide/aldicarb sulfone mixture in drinking water of rats: effects on growth and acetylcholinesterase activity. J. Toxicol. Environ. Health, 16: 163 (1985).

56. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Temik sulfoxide. Results of feeding in the diet of rats for six months and dogs for three months. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1968).

57. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Temik sulfone. Results of feeding in the diet of rats for six months and dogs for three months. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1968).

58. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Purified and technical Temik. Results of feeding in the diets of rats for one week. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1969).

59. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Temik. Results of feeding in the diets of rats for 7 days. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1970).

60. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Temik (T), Temik sulfoxide (TSO), Temik sulfone (TSO_2), 1:1 TSO–TSO_2. Results of feeding in the diet of rats for 7 days. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1970).

61. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. 1:1 Temik:Temik sulfone. Results of feeding in the diet of mice for 7 days. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1970).

62. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Temik. Results of feeding in the diet of mice for 7 days. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1970).

63. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Aldicarb. Seven-day inclusion in diet in dogs. Report No. 36-33, unpublished report from Carnegie-Mellon Institute (1973).

64. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Aldicarb oxime (all). Results of feeding in the diet of rats for 7 days. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1974).

65. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Aldicarb. Inclusion in the diets of dogs for three months. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1974).

66. Nycum, J.S. and Carpenter, C.P. Toxicity studies on Temik and related carbamates. Unpublished study submitted by Union Carbide Corporation (1968).

67. Department of National Health and Welfare. Status report for aldicarb (Temik). Unpublished report, Pesticides Division, Bureau of Chemical Hazards, Environmental Health Directorate, Ottawa (1991).

68. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Two-year feeding of compound 21149 in the diet of rats. Unpublished report from Mellon Institute (1965).

69. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Aldicarb (A), aldicarb sulfoxide (ASO), aldicarb (ASO_2) and a 1:1 mixture of ASO:ASO_2. Two year feeding in the diet of rats. Unpublished report from Mellon Institute (1972).

70. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Aldicarb, 18-month feeding in the diet of mice, Study II. Unpublished report from Mellon Institute (1974).

71. Woodside, M.S., Weil, C.S. and Cox, E.F. Aldicarb sulphone: 18 month feeding in the diet of mice. Report No. 40-38, unpublished report from Carnegie-Mellon Institute, submitted to the World Health Organization by Union Carbide Corporation (1977).

72. National Cancer Institute. Bioassay of aldicarb for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-136, Public Health Service, National Institutes of Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare (1979).

73. Quarles, J.M., Sega, M.W., Schenley, C.K. and Lijinsky, W. Transformation of hamster fetal cells by nitrosated pesticides in a transplacental assay. Cancer Res., 39: 4525 (1979).

74. Weil, J.S. and Carpenter, C.P. Aldicarb — Inclusion in the diet of rats for three generations and a dominant lethal mutagenesis test. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1974).

75. Woodside, M.D., Weil, C.S. and Cox, E.F. Aldicarb sulfone. Inclusion in the diet of rats for three generations, dominant lethal mutagenesis and teratology studies. Report No. 40-1, unpublished report from Carnegie-Mellon Institute (1977).

76. Sharaf, A.A., Temtamy, S.A., DeHondt, H.A., Belal, M.H. and Kassam, E.A. Effect of aldicarb (Temik), a carbamate insecticide, on chromosomes of the laboratory rat. Egypt. J. Genet. Cytol., 11: 143 (1982).

77. Ivett, J.L., Myhr, B.C. and Lebowitz, H.D. Mutagenicity evaluation of aldicarb technical 93.47% in the bone marrow cytogenetic assay. Report No. 22202, unpublished report from Litton Bionetics, Inc. (1984), cited in reference 31.

78. Cid, M.G. and Matos, E. Induction of sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes by aldicarb, a carbamate pesticide. Mutat. Res., 138: 175 (1984).

79. Debuyst, B. and Larebeke, N. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by aldicarb, thiofanox and methomyl. Mutat. Res., 113: 242 (1983).

80. Blevins, R.D., Lijinsky, W. and Ragan, J.D. Nitrosated methylcarbamate insecticides: effect on the DNA of human cells. Mutat. Res., 44: 1 (1977).

81. Stankowski, L.F., Naismith, R.W. and Matthews, R.J. CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay. Aldicarb. Report No. PH 314-UC-003-84n, unpublished report from Pharmakon Research International, Inc. (1985).

82. Stankowski, L.F., Naismith, R.W. and Matthews, R.J. CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay. Aldoxycarb. Report No. PH 314-UC-002-84, unpublished report from Pharmakon Research International, Inc. (1985).

83. SanSebastian, J.R., Naismith, R.W. and Matthews, R.J. *In vitro* chromosome aberration analysis in Chinese hamster ovary cells (CHO). Aldoxycarb technical. Report No. OG 320-UC-005-83, unpublished report from Pharmakon Research International, Inc. (1984).

84. Godek, E.G., Naismith, R.W. and Matthews, R.J. Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. Aldicarb technical. Report No. PH-311-UC-005-83, unpublished report from Pharmakon Research International, Inc. (1984).

85. Godek, E.G., Naismith, R.W. and Matthews, R.J. Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. Aldoxycarb technical. Report No. PH-311-UC-006-83, unpublished report from Pharmakon Research International, Inc. (1984).

86. Rashid, K.A. and Mumma, R.O. Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. J. Environ. Sci. Health, B21: 319 (1986).

87. Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D., McCoy, E., McGregor, D., Mortelmans, K., Rosenkranz, H.S. and Simmon, V.F. Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Environ. Mutagen., 7 (Suppl. 5): 1 (1985).

88. Godek, E.G., Dolak, M.C., Naismith, R.W. and Matthews, R.J. Ames *Salmonella*/microsome plate test. Aldicarb sulfone. Report No. PH-301-UC-003-80, unpublished report from Pharmakon Laboratories (1980).

89. Godek, E.G., Dolak, M.C. and Naismith, R.W. Ames *Salmonella*/microsome plate test. Aldicarb sulfoxide. Report No. PH-301-UC-002-80, unpublished report from Pharmakon Laboratories (1980).

90. Godek, E.G., Dolak, M.C. and Naismith, R.W. Ames *Salmonella*/microsome plate test. Temik aldicarb pesticide. Report No. PH-301-UC-004-80, unpublished report from Pharmakon Laboratories (1980).

91. Guerzoni, M.E., Del Cupolo, L. and Ponti, I. Attivita mutagenica degli antiparassitari. Riv. Sci. Tecnol. Alimenti Nutr. Um., 6: 161 (1976), cited in reference 31.

92. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Results of a three generation reproduction study on rats fed compound 21149 in their diet. Unpublished report from Mellon Institute, submitted by Union Carbide Corporation (1964).

93. International Research and Development Corporation. Teratology study in rabbits. Unpublished report from Union Carbide Corporation (1983).

94. Tyl, R.W. Developmental toxicity evaluation of aldicarb technical administered by gavage to CD (Sprague-Dawley) rats. Report No. 51-551, unpublished report from Bushy Run Research Center (1988).

95. Olson, L.J., Erickson, B.J., Hinsdill, R.D., Wyman, J.A., Porter, W.P., Binning, L.K., Bidgood, R.D. and Nordheim, E.V. Aldicarb immunomodulation in mice: an inverse dose-response to parts per billion levels in drinking water. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 433 (1987).

96. Thomas, P.T. and Ratajczak, H.V. Assessment of carbamate pesticide immunotoxicity. Toxicol. Ind. Health, 4(3): 381 (1988).

97. Thomas, P.T., Ratajczak, H.V., Eisenberg, W.C., Furedi-Machacek, M., Ketels, K.V. and Barbera, P.W. Evaluation of host resistance and immunity in mice exposed to the carbamate pesticide aldicarb. Fundam. Appl. Toxicol., 9: 82 (1987).

98. Selvan, R.S., Dean, T.N., Misra, H.P., Nagarkatti, P.S. and Nagarkatti, M. Aldicarb suppresses macrophage but not natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity of tumor cells. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 43: 676 (1989).

99. Johnson, H.E. and Carpenter, C.P. Temik (technical grade compound 21149). Demyelination potential in chickens. Report No. 29-90, unpublished report from Mellon Institute (1966).

100. Babish, J.G. and Salerno, A. Neurotoxicity evaluation of UC 21865 in White Leghorn hens (*Gallus domesticus*). Report No. 5233, unpublished report from Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1977), cited in reference 31.

101. Johnson, H.E. and Carpenter, C.P. Temik (technical grade compound 21149). Comparative behavioral effect in rats. Report No. 29-90, unpublished report from Mellon Institute (1966).

102. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Miscellaneous toxicity studies. Report No. 33-92, unpublished report from Mellon Institute (1970).

103. Weil, C.S. and Carpenter, C.P. Temik and other materials. Miscellaneous single dose peroral and parenteral LD_{50} assays and some joint action studies. Report No. 33-7, unpublished report from Mellon Institute (1970).

104. West, J.S. and Carpenter, C.P. Temik (compound 21149, technical). Joint action with selected organic phosphate and carbamate pesticides. Report No. 29-98, unpublished report from Mellon Institute (1966).

105. Dorough, H.W. Effect of Temik on methyl parathion toxicity to mice. Tex. Agric. Exp. Stn. Prog. Rep. 2771 (1970), cited in reference 31.

106. Wills, J.H. The measurement and significance of changes in the cholinesterase activities of erythrocytes and plasma in man and animals. CRC Crit. Rev. Toxicol., 1: 153 (1972).

107. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Pesticide residues in food — 1982 monographs. Joint meeting of the FAO panel of experts and the WHO expert group on pesticide residues, Geneva (1982).

Février 1987
(révisé en 1990, 1992 et 1994)
(édité en avril 1995)

L'aldicarbe

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de l'aldicarbe dans l'eau potable est de 0,009 mg/L (9 µg/L). On considère que cette recommandation est applicable au total de l'aldicarbe et de ses métabolites toxiques, l'aldicarbe-sulphoxyde et l'aldoxycarbe.

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Aldicarbe est le nom commun du méthylcarbamoyl-oxime du méthyl-2 méthylthio-2 propionaldéhyde, dont la formule empirique est $C_7H_{14}N_2O_2S$.

La pression de vapeur de l'aldicarbe est de 13 mPa à 20 °C. Sa solubilité dans l'eau est de 6 g/L à 25 °C et il est stable dans les milieux neutres, acides et faiblement alcalins. L'aldicarbe s'oxyde assez rapidement en aldicarbe-sulphoxyde et, plus lentement, en aldoxycarbe;[1] ces derniers sont plus solubles dans l'eau que le composé d'origine (respectivement 330 et 10 g/L, à 25 °C).[2] Le logarithme signalé pour le coefficient de partage octanol-eau de l'aldicarbe se situe entre 0,70 et 1,13.[3]

L'aldicarbe est un insecticide systémique à large spectre du groupe des carbamates, utilisé pour lutter contre divers insectes, acariens et nématodes. Depuis son introduction en 1970, l'aldicarbe a été enregistré comme produit destiné à l'utilisation dans les cultures d'agrumes, de haricots secs, de blé, de sorgho, de pacanes, de cacahuètes, de pommes de terre, de luzerne de semence, de soja, de betterave à sucre, de canne à sucre, de patates douces et de tabac, de même que dans les cultures d'agrément. On en a utilisé moins de 25 000 kg au Canada en 1986.[4]

L'aldicarbe se décompose dans le sol à des concentrations essentiellement non toxiques, avec une demi-vie variant de quelques jours à plus de deux mois.[5,6] Son principal mode de dégradation en aldoxycarbe et en aldicarbe-sulphoxyde est l'oxydation par les micro-organismes présents dans le sol;[7] la décomposition en composés non-carbamates semble se produire aussi bien par dégradation microbienne que par hydrolyse, selon les conditions du sol.[6] Les facteurs ayant une influence sur la rapidité de la dégradation sont l'humidité, la matière organique et la teneur en oxygène du sol, le pH et la température.[1,5,6,8-11]

L'aldicarbe et ses produits de dégradation sont généralement mobiles dans le sol.[5,6] Le lessivage est très important dans les sols sablonneux et sablo-argileux, alors que l'adsorption sur le sol est fonction de l'abondance de matière organique.[12] Comme l'aldicarbe, l'aldicarbe-sulphoxyde et l'aldoxycarbe ont de faibles coefficients de partage dans les sols pauvres en matière organique (valeurs de K_{oc} allant de 0 à 47), ces composés peuvent contaminer les eaux souterraines.[11]

L'aldicarbe est très persistant dans les eaux souterraines. Il se dégrade en composés non toxiques, ayant une demi-vie variant, dans certaines conditions, de quelques semaines à plusieurs années.[8] Son principal mode de dégradation est l'hydrolyse chimique, mais il peut également se produire une dégradation microbienne dans les eaux souterraines peu profondes.[13] On trouve des résidus d'aldicarbe-sulphoxyde et d'aldoxycarbe dans les eaux souterraines à un ratio de l'ordre de 1:1.[5,6] Les facteurs qui jouent un rôle dans la rapidité de leur disparition de l'eau sont la température et le pH.[7,14]

Exposition

Lors d'une étude réalisée sur 317 puits dans l'Est du Canada en septembre 1986, on a décelé de l'aldicarbe dans 167 de 782 échantillons; les concentrations étaient supérieures à 10 ppb dans seulement 9 p. 100 de 167 échantillons.[15] Dans des études menées entre 1980 et 1986 sur l'approvisionnement privé et municipal en eau potable dans cinq provinces canadiennes, on a décelé de l'aldicarbe dans 111 des 1 017 échantillons prélevés (les limites de détection allant de 0,01 à 3,0 µg/L); la concentration maximale était de 28 µg/L.[16] À l'Île-du-Prince-Édouard, au cours de 1985 et 1986, 77 des 96 échantillons (80 p. 100) prélevés dans deux régions contenaient des résidus d'aldicarbe à des niveaux supérieurs à la limite de détection (0,1 µg/L),

atteignant 16,4 µg/L.[17] Dans la même province, entre 1985 et 1988, on a contrôlé la qualité d'eaux souterraines à proximité de deux champs de pommes de terre dans lesquels on avait appliqué de l'aldicarbe sur les plantations à une ou deux reprises entre 1983 et 1986. En mai 1988, les concentrations d'aldicarbe et de ses produits de dégradation dépassaient 9 µg/L dans 12 p. 100 de 48 échantillons d'eau de puits.[18] On a également signalé fréquemment des résidus d'aldicarbe, d'aldoxycarbe et d'aldicarbe-sulphoxyde dans un certain nombre d'États aux États-Unis; les concentrations se situaient généralement entre 1 et 50 µg/L; on a une fois enregistré un maximum de 400 µg/L à Long Island, New York.[19]

Lors d'analyses réalisées sur 778 échantillons de diverses denrées, entre 1982 et 1992, par le Bureau des opérations régionales de Santé nationale et Bien-être social Canada, on n'a trouvé de résidus décelables d'aldicarbe que dans des échantillons de pommes de terre de la récolte de 1984-1985; la plage des concentrations d'aldicarbe s'étendait jusqu'à 0,78 ppm dans 28 de 74 échantillons de pommes de terre. Aucun échantillon de ces denrées ne contenait d'aldoxycarbe (n = 212) ou d'aldicarbe-sulphoxyde (n = 185).[20] Lors d'études menées aux États-Unis entre le 1er octobre 1981 et le 30 septembre 1986, on a décelé de l'aldicarbe-sulphoxyde dans sept de 6 391 échantillons de produits agricoles, à des niveaux égaux ou inférieurs à 1,0 ppm.[21] Lors d'une étude sur les agrumes réalisée en 1982 aux États-Unis, on n'a pas décelé d'aldicarbe dans les oranges; toutefois, on a trouvé une concentration d'aldicarbe de 50 µg/kg dans un échantillon de pamplemousse. Dans d'autres études menées aux États-Unis, on a décelé de l'aldicarbe dans 78 p. 100 des échantillons de pommes de terre prélevés en 1979, à des concentrations allant jusqu'à 470 µg/kg, et dans 94 p. 100 des échantillons de pommes de terre analysés en 1980, à des concentrations allant de 50 à 520 µg/kg.[22] Lors d'une autre étude sur la pomme de terre, réalisée aux États-Unis entre 1980 et 1983, on a trouvé de l'aldicarbe et ses produits de dégradation dans 48 des 81 échantillons prélevés, dont quatre en présentaient des concentrations supérieures à 0,5 ppm.[23] En raison de son faible coefficient de partage octanol-eau, une bioaccumulation significative de l'aldicarbe dans les tissus animaux est peu probable.[3]

Les limites maximales de résidus pour l'aldicarbe dans la nourriture au Canada, établies avant 1991, rendaient possible une exposition proche du niveau à effet nocif chez les jeunes enfants et les adolescents qui consomment d'importantes quantités d'agrumes frais ou de pommes de terre cuites. Les limites maximales de résidus ont donc été abaissées de 0,1 à 0,06 ppm pour le jus d'agrumes et de 0,5 à 0,1 ppm pour les pommes de terre.[20] Cette dernière limite excluait l'utilisation de l'aldicarbe sur les pommes de terre, ce qui constituait sa principale utilisation au Canada, du fait que la dose efficace pour éviter l'infestation d'insectes sur les pommes de terre est de 0,5 ppm. Aux États-Unis, l'absorption quotidienne moyenne d'aldicarbe pour un homme âgé de 25 à 30 ans a été évaluée à 0,0002 mg/kg p.c., selon des données américaines de contrôle des résidus dans l'alimentation.[24]

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

L'aldicarbe et ses produits d'oxydation, l'aldoxycarbe et l'aldicarbe-sulphoxyde, peuvent être déterminés simultanément par chromatographie capillaire en phase gazeuse. L'échantillon est extrait avec du chlorure de méthyle, évaporé à faible température (<40 °C) afin de prévenir l'oxydation de l'aldicarbe en aldoxycarbe, puis il est injecté à 200 °C pour la détection des composés sous leurs formes nitriles respectives, à l'aide d'un détecteur thermoionique. La limite de détection est de 1 µg/L pour les trois composés.[25]

L'aldicarbe et ses métabolites étaient auparavant quantifiés en tant qu' aldicarbe total, par conversion de l'aldicarbe et de l'aldicarbe-sulphoxyde en aldoxycarbe, à l'aide d'eau oxygénée (oxydation avec de l'acide acétique, puis séparation par chromatographie gaz-liquide, suivie d'une détection à photométrie de flamme).[26,27] Cette méthode n'est pas appropriée à la quantification de chaque espèce, et elle est fastidieuse et sujette à erreur.[11]

La chromatographie liquide à haute performance (CLHP) est généralement la méthode privilégiée; c'est celle sur laquelle se base la méthode 531 de l'EPA des États-Unis pour les pesticides carbamates.[28] L'aldicarbe, l'aldicarbe-sulphoxyde et l'aldoxycarbe sont séparés par CLHP en mode inverse, puis sont hydrolysés en méthylamine et dérivatisés à l'aide d'orthophtalaldéhyde, et ensuite détectés par fluorescence. Les limites de détection sont respectivement de 1,3, 0,8 et 0,5 µg/L pour l'aldicarbe, l'aldicarbe-sulphoxyde et l'aldoxycarbe.[11,29]

Étant donné que l'aldicarbe est rapidement dégradé en ses métabolites dans l'environnement, une technique de traitement appropriée devra pouvoir éliminer efficacement les trois composés. On a trouvé que l'adsorption sur charbon actif sous forme de granules dans les dispositifs de traitement à usage domestique présentait une efficacité d'environ 99 p. 100 pour l'élimination d'un mélange d'aldicarbe, d'aldicarbe-sulphoxyde et d'aldoxycarbe à une concentration de 200 ou 1 000 ppb et à un ratio de 10:45:45.[19] On a étudié la possibilité d'utiliser la chloration pour débarrasser l'eau potable de l'aldicarbe, étant donné que tous les résidus se transforment en aldicarbe-sulphoxyde en l'espace de quelques minutes. La dégradation normale du

sulphoxyde en aldoxycarbe n'en est pas affectée. Le sulphoxyde et l'aldoxycarbe sont ensuite tous les deux dégradés en composés non identifiés. Sous réserve de la toxicité de ces produits non identifiés, on pourrait avoir recours à cette méthode.[19] L'aération, ou strippage à l'air, ne s'est pas avérée très efficace pour débarrasser l'eau potable de l'aldicarbe.[30]

Effets sur la santé

Pharmacocinétique et métabolisme

L'aldicarbe du système gastrointestinal, du système respiratoire et de la peau est rapidement absorbé. Le processus métabolique de l'aldicarbe est similaire chez toutes les espèces étudiées. L'aldicarbe est rapidement oxydé en aldicarbe-sulphoxyde, qui est ensuite plus lentement métabolisé par oxydation et par hydrolyse en aldoxycarbe. Les deux métabolites ainsi que le composé d'origine sont dégradés en oximes et nitriles correspondants, qui sont décomposés en aldéhydes, en acides et en alcools. L'aldoxycarbe et l'aldicarbe-sulphoxyde ingérés sont métabolisés de la même façon que le composé d'origine.[1,31]

L'élimination de l'aldicarbe est rapide; il ne s'accumule pas dans les tissus. Chez les rats, une dose d'aldicarbe radiomarqué, administrée par voie orale, est éliminée à 80 p. 100 dans l'urine en l'espace de 24 heures; 4 p. 100 sont décelés dans les fèces; aucune trace n'en a été décelée dans les tissus le cinquième jour.[32] On a signalé une circulation entéro-hépatique des métabolites après exposition par voie orale. Chez des rats auxquels on a placé une canule dans le canal biliaire et administré par intubation une dose unique de 0,1 mg/kg p.c. d'aldicarbe radiomarqué (^{14}C-thiométhyle) dans de l'huile végétale, 28,6 p. 100 de la dose était éliminé dans la bile en l'espace de 48 heures.[33] Il semble que l'aldicarbe franchisse la barrière placentaire, d'après les effets toxiques observés chez les fœtus de rats femelles auxquels on avait administré de l'aldicarbe par intubation gastrique.[34,35]

L'aldicarbe entrave l'action de l'acétylcholinestérase des synapses des systèmes nerveux central et périphérique, par complexation réversible. Sans élimination de l'enzyme, l'acétylcholine s'accumule dans les sites récepteurs de la jonction, ce qui a pour effet d'empêcher le muscle ou nerf cible de reprendre sa position de repos. Le complexe aldicarbe-acétylcholinestérase peut se dissocier pour former l'aldicarbe et l'enzyme, ou se décomposer en une enzyme carbamylée, en plus de l'oxime. L'enzyme carbamylée est ensuite hydrolysée en enzyme libre et en acide méthyl-carbamique, rendant ainsi l'insecticide non toxique.[31,36]

Effets sur la santé des humains

Les symptômes cliniques de l'intoxication par l'aldicarbe sont de nature cholinergique et comprennent étourdissements, faiblesses, diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales, transpiration excessive, troubles de la vision, céphalées, fasciculations ou spasmes musculaires, paralysie temporaire des extrémités et dyspnée. Le rétablissement est rapide; il se produit généralement en l'espace de six heures.[36] L'aldicarbe est considéré comme étant l'un des pesticides les plus toxiques :[37] on a signalé divers empoisonnements accidentels ou intentionnels.[1,38,39] Ces empoisonnements ont résulté de la consommation de produits, tels le melon et le concombre, contenant de faibles concentrations d'aldicarbe et de ses métabolites.[40-43] Dans un rapport sur les maladies résultant de la consommation de concombres contaminés, on a évalué que la dose se situait dans la plage 0,006-0,25 mg/kg p.c.[40] Lors d'incidents causés par des melons contaminés, on a estimé que la dose d'aldicarbe à l'origine de la maladie n'était pas supérieure à 0,0021 mg/kg p.c.[44]

Lors d'une étude menée sur des volontaires humains, des groupes de quatre hommes adultes ont ingéré des doses uniques de 0,025, 0,05 ou 0,10 mg/kg p.c. d'aldicarbe en solution aqueuse. On a mesuré l'activité acétylcholinestérasique sanguine totale 18 heures et une heure avant l'exposition et une, deux, quatre et six heures après l'exposition. On a observé des symptômes cholinergiques chez le groupe ayant reçu la dose la plus élevée. Une baisse de l'activité acétylcholinestérasique liée à la dose ingérée s'est manifestée chez tous les sujets, principalement durant les deux premières heures qui ont suivi l'exposition. En se basant sur les niveaux les plus élevés d'acétylcholinestérase précédant l'exposition, les valeurs moyennes du pourcentage maximal d'inhibition chez les groupes ayant reçu des doses de 0,025, 0,05 et 0,10 mg/kg p.c. étaient respectivement de 47, 64 et 73 p. 100. Il faudrait toutefois préciser que les niveaux d'acétylcholinestérase chez les individus variaient considérablement entre 18 heures et une heure précédant l'administration (par exemple de 167 à 85 µmol/mL par heure chez un sujet); l'auteur faisait d'ailleurs remarquer qu'il se pouvait que les résultats obtenus à l'aide de la méthode d'analyse radiométrique utilisée ne reflètent pas les véritables niveaux d'acétylcholinestérase globulaire. La totalité des volontaires déclaraient se sentir de nouveau dans leur état normal après six heures.[45] Lors d'une étude similaire, deux volontaires ont ingéré des doses d'aldicarbe en solution aqueuse de 0,05 ou 0,26 mg/kg p.c. On n'a noté des signes cliniques d'intoxication que chez le sujet ayant reçu 0,26 mg/kg p.c.[46]

Lors d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, menée sur des volontaires humains en 1992 pour Rhône-Poulenc,[47] on a administré des doses uniques d'aldicarbe par voie orale dans du jus d'orange à 39 hommes (0, 0,01, 0,025, 0,05 et 0,075 mg/kg p.c.; un homme en a reçu 0,06 mg/kg p.c. par accident) et à neuf femmes (0, 0,025 et 0,05 mg/kg p.c.) (six hommes et cinq femmes ont reçu chacun une dose ou un placebo, à différents moments). On a observé une inhibition de 20 p. 100 et plus de la cholinestérase globulaire à 0,025 mg/kg p.c. chez l'un des huit hommes et deux des quatre femmes; on a observé des réductions statistiquement notables dans ce groupe et dans les groupes ayant reçu des doses plus élevées. Un homme ayant reçu une dose de 0,06 mg/kg p.c. a présenté une abondante sudation de tout le corps, ce qui est considéré comme étant un symptôme cholinergique lié à l'aldicarbe; un homme ayant reçu une dose de 0,05 et un autre une dose de 0,025 mg/kg p.c. ont présenté une faible sudation locale, fournissant ainsi une indication de la relation dose-réponse. Chez les femmes, l'unique signe clinique observé a été une faible augmentation de la salivation à 0,05 mg/kg p.c. Une inhibition cholinestérasique plasmatique s'est produite à toutes les doses, mais n'a pas été jugée nocive. On a considéré que la dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 0,01 mg/kg p.c. pour l'inhibition cholinestérasique érythrocytaire et que la sudation était un symptôme clinique.[48]

On a examiné les effets de l'ingestion chronique d'aldicarbe sur la fonction immunitaire chez les humains lors d'une étude épidémiologique transversale menée sur 50 femmes du Wisconsin, âgées de 18 à 70 ans. Vingt-trois de ces femmes ont consommé quotidiennement de l'eau potable contenant des concentrations décelables d'aldicarbe (plage de 1-61 ppb, moyenne de 16,1 ppb); les 27 autres femmes ont consommé de l'eau ne contenant pas d'aldicarbe décelable (<1 ppb). On n'a pas mentionné les données concernant la durée de résidence ou de l'exposition. En se basant sur les informations sur l'état de santé des sujets recueillies par entretien, sur la consommation d'eau enregistrée et sur le résultat des analyses de sang de la fonction immunitaire effectuées en laboratoire, les auteurs ont déduit qu'il existait un lien entre la consommation d'eau potable contaminée par l'aldicarbe et les anomalies trouvées dans les divers sous-ensembles de populations de cellules T chez des femmes dont le système immunitaire était autrement intact. Les femmes du groupe exposé présentaient un nombre accru de cellules T8, un pourcentage également accru de lymphocytes totaux, comme les cellules T8, et un ratio plus faible de cellules T4:T8. La réponse à l'antigène *Candida* lors d'un essai de stimulation des lymphocytes était également élevée chez les femmes exposées. Ces résultats étaient liés de façon significative à l'ingestion quotidienne d'aldicarbe dans l'eau potable. On n'a signalé aucune preuve clinique de déficience immunologique chez ces femmes.[49]

Cette étude a été réexaminée par les agences gouvernementales du Canada et des États-Unis,[48] ainsi que par des comités indépendants d'experts.[50] Les limitations de l'étude notées par ces groupes de révision comprennent la taille limitée du groupe exposé, l'insuccès à calculer la dose d'aldicarbe en fonction du poids corporel (ce qui a empêché la déduction d'une relation dose-réponse significative), l'échec à faire correspondre les groupes exposés et les groupes témoins au niveau de l'approvisionnement en eau potable (le groupe exposé était desservi par des puits privés, alors que la moitié du groupe témoin était desservi par des sources municipales) et l'échec à déterminer la présence d'autres contaminants possibles dans l'eau potable. Par ailleurs, bien que la différence dans le nombre de cellules T8 et dans le rapport des cellules T4:T8 entre le groupe exposé et le groupe témoin ait été significative, les deux groupes se situaient dans la plage normale.[31] L'opinion générale des groupes de révision a été que l'étude apportait peu de preuves des effets immunotoxiques causés par l'exposition à l'aldicarbe.

L'un des aspects critiqués mentionnés ci-dessus, à savoir l'échec à déterminer la présence d'autres contaminants possibles dans l'eau potable, a été abordé lors d'une étude complémentaire menée en 1987 sur 45 des 50 femmes de l'étude originale du Wisconsin. On a trouvé que seulement cinq d'entre elles étaient actuellement exposées à l'aldicarbe (consommation quotidienne moyenne d'aldicarbe estimée à 0,022 µg/kg p.c.). Le protocole de l'étude complémentaire était similaire à celui de l'étude originale, mais l'eau potable a été analysée pour un certain nombre de paramètres organiques et inorganiques supplémentaires. Aucun effet clinique nocif n'a été signalé; toutefois, chez les cinq femmes exposées, le pourcentage moyen de lymphocytes (50 p. 100 contre 36 p. 100 chez les 40 femmes non exposées consommant de l'eau potable provenant d'approvisionnements privés ou municipaux), le nombre moyen de cellules T CD2+ (anciennement appelées cellules T11; 2 606 contre 1 850 cellules/mm^3) et le nombre moyen de cellules T CD8+ totales (anciennement appelées cellules T8; 1 069 contre 563 cellules/mm^3) avaient augmenté. Cependant, la différence existant dans le pourcentage moyen de lymphocytes n'était significative que lorsque les femmes exposées étaient comparées aux femmes non exposées consommant de l'eau provenant du réseau de distribution municipal. Contrairement à l'étude précédente, on n'a noté aucune différence dans les essais de stimulation du *Candida* ou du ratio des cellules T CD4+ (anciennement appelées cellules T4) avec les cellules

T CD8+. Trois des individus exposés à des concentrations décelables d'aldicarbe lors de la première étude avaient installé des filtres au charbon actif à leur domicile. Le nombre moyen absolu de cellules T CD8+ chez ces individus avait chuté d'environ 50 p. 100 par rapport à 1985, et le pourcentage de ces cellules avait baissé de 30 à 20 p. 100. On a observé une augmentation de 23 p. 100 du nombre absolu de cellules T CD8+ chez une femme qui n'avait pas été exposée à l'aldicarbe dans l'eau potable en 1985, mais l'était maintenant; toutefois, il n'y a pas eu de changement significatif dans le pourcentage de ces cellules. On n'a noté de lien significatif avec aucun des autres contaminants de l'eau potable mesurés. Les auteurs ont conclu que, en dépit de la capacité extrêmement faible de cette étude à déceler des différences, on avait observé des modifications des paramètres de la distribution cellulaire du système immunitaire chez les femmes exposées à la présence d'aldicarbe dans leur eau potable.[51] Toutefois, cette étude complémentaire n'ajoute que peu de poids aux résultats de l'étude originale, car elle en conserve la plupart des limitations. Des recherches supplémentaires sur les effets de l'aldicarbe sur le système immunitaire sont donc justifiées.

Lors d'une étude pilote menée dans le Suffolk County, New York, on a examiné la relation entre les concentrations d'aldicarbe dans l'eau potable et la neuropathie tardive. On a obtenu des renseignements assez subjectifs sur les symptômes de 641 individus au moyen de questionnaires à faire remplir par les sujets; aucun examen clinique n'a été effectué. Le taux de réponses total a été faible (19,9 p. 100). En fonction du nombre de réponses positives dans le questionnaire, on a classifié les résultats de chaque individu comme étant des signes vagues, possibles ou probables d'un syndrome neurologique. On a réparti les personnes ayant répondu au questionnaire en quatre groupes d'exposition, selon les concentrations d'aldicarbe dans leur eau potable : 8-15 ppb, 16-35 ppb, 36-66 ppb et >66 ppb. On a noté un lien significatif entre les taux ajustés selon l'âge pour tous les syndromes neurologiques (c'est-à-dire vagues, possibles et probables combinés) et les concentrations croissantes d'aldicarbe. On ne précisait pas si les sujets avaient été classifiés à l'aveugle sur la base des résultats du questionnaire ou s'ils étaient conscients de leur état d'exposition. Les auteurs ont recommandé que soient effectuées des études supplémentaires afin d'examiner ce lien.[52]

Chez 1 035 résidents de 462 habitations de Long Island, New York, on a obtenu, à l'aide de questionnaires à faire remplir par les sujets, des informations sur la consommation alimentaire, les symptômes éprouvés et les maladies diagnostiquées. On a noté un lien possible entre l'exposition à l'aldicarbe et la diarrhée; toutefois, ce lien n'a pas été confirmé lors d'une étude supplémentaire similaire, menée sur des enfants. On n'a déterminé aucune relation entre les concentrations d'aldicarbe dans l'eau potable ou la nourriture et les autres symptômes signalés ou les maladies diagnostiquées.[53]

Effets sur la santé chez les animaux de laboratoire et *in vitro*

Toxicité aiguë et à court terme

L'aldicarbe est extrêmement toxique chez les animaux; la DL_{50} par voie orale chez les rats varie de 650 à 930 µg/kg p.c.,[54] selon le véhicule. C'est lorsqu'il est administré dans l'huile de maïs ou d'arachide que l'aldicarbe est le plus toxique.[36] La DL_{50} par voie orale chez les rats pour l'aldicarbe-sulphoxyde est similaire à celle du composé d'origine, mais la DL_{50} pour l'aldoxycarbe est environ 25 fois supérieure.[31]

On a administré un mélange d'aldicarbe-sulphoxyde et d'aldoxycarbe à un ratio de 1:1 (ratio des concentrations généralement présentes dans l'eau potable) à des rats Wistar (10 de chaque sexe par groupe), dans l'eau potable, à des concentrations nominales de 0, 0,075, 0,3, 1,2, 4,8 ou 19,2 ppm pendant 29 jours. On a mesuré les activités cholinestérasiques plasmatique et érythrocytaire après huit, 15 et 29 jours de traitement, et on a déterminé l'activité cholinestérasique cérébrale au moment du sacrifice final (29 jours). La prise de poids corporel a été faible chez les deux sexes dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, tout comme l'a été la consommation d'eau; la consommation de nourriture chez ce groupe n'a été faible que chez les mâles. L'activité cholinestérasique plasmatique moyenne a été faible aussi bien chez les mâles que chez les femelles du groupe ayant reçu la dose la plus élevée, pour les trois périodes d'échantillonnage (respectivement 68, 77 et 73 p. 100 de baisse chez les mâles et 74, 74 et 65 p. 100 de baisse chez les femelles). L'activité cholinestérasique érythrocytaire moyenne a également baissé chez les deux sexes exposés à 19,2 ppm (57, 63 et 59 p. 100 chez les mâles et 54, 58 et 63 p. 100 chez les femelles, pour les trois périodes d'échantillonnage). Chez les rats mâles exposés à 4,8 ppm, on a noté une baisse de 28 p. 100 de l'activité cholinestérasique plasmatique le 8e jour de l'exposition et de 25 p. 100 de l'activité cholinestérasique érythrocytaire le 29e jour. L'activité cholinestérasique cérébrale chez les femelles du groupe ayant reçu la dose la plus élevée a baissé à 10 p. 100 à la fin de l'étude. Il n'y pas a eu de mortalité liée à l'aldicarbe ou de signes cliniques d'inhibition acétylcholinestérasique. Les chercheurs ont estimé que la signification biologique des effets observés chez les mâles exposés à 4,8 ppm était discutable et que la «dose sans effet néfaste» se situait à 4,8 ppm, dose qu'ils ont déclarée équivalente à une dose de 0,5 mg/kg p.c. par

jour. Selon l'analyse de l'eau potable administrée aux rats, la concentration réelle atteint la moyenne approximative de 80 p. 100 de la concentration nominale.[55] La NOAEL serait donc de 0,4 mg/kg p.c. par jour.

Les effets de l'aldicarbe et de ses métabolites administrés dans l'alimentation ont été examinés lors d'anciennes études à court terme menées sur des rats, des souris et des chiens,[56-66] dont la FAO/OMS a fait un compte rendu.[1] Dans plusieurs de ces études, l'activité cholinestérasique n'a pas été déterminée ou a été mesurée un ou deux jours après la fin du traitement. Étant donné la nature rapidement réversible de l'inhibition de l'activité cholinestérasique produite par l'aldicarbe, ces études ne fournissent pas d'informations adéquates pour fixer des NOAEL.

Lors de deux études récentes menées sur des singes, on a donné à deux groupes de macaques de Bouffon une ration unique de bananes préparée de manière à fournir 0 ou 0,005 mg/kg p.c. par jour de résidus d'aldicarbe-sulphoxyde/aldoxycarbe. Ni décès ni signe clinique n'ont été signalés. La cholinestérase plasmatique a chuté de plus de 20 p. 100 à une, deux et quatre heures et a légèrement baissé (13-14 p. 100) à six heures. On n'en a noté aucune diminution à 12 et 24 heures. La baisse maximale a été signalée à deux heures. Aucun effet sur la cholinestérase érythrocytaire n'a été évident. La seconde étude a utilisé le même concept, mais avec le melon d'eau comme véhicule. On a obtenu des résultats similaires, mais la baisse maximale de la cholinestérase plasmatique a été observée à une heure.[67]

Toxicité chronique et subchronique

Des groupes de 10 rats de chaque sexe par niveau de dose ont reçu des concentrations alimentaires d'aldicarbe correspondant à des doses de 0, 0,02, 0,1 ou 0,5 mg/kg p.c. par jour pendant 90-93 jours. On a sacrifié un mâle par groupe les jours 1, 4 et 29, et une femelle par groupe les jours 2 et 30, en vue de la détermination de la cholinestérase. La mortalité a augmenté et la prise de poids corporel a chuté à 0,5 mg/kg p.c. par jour. Alors que les activités cholinestérasiques cérébrale et érythrocytaire n'ont pas été affectées, la cholinestérase plasmatique a moyennement baissé à 0,5 mg/kg p.c. par jour. La dose sans effet observé (NOEL) a été fixée à 0,02 mg/kg p.c. par jour, d'après l'augmentation significative de la mortalité à une dose de 0,5 mg/kg p.c. par jour et l'augmentation légère mais non significative sur le plan statistique de la mortalité dans le groupe ayant reçu 0,1 mg/kg p.c. par jour.[67]

Des groupes de rats (15 de chaque sexe par dose, race non spécifiée) ont reçu une alimentation additionnée de concentrations d'aldicarbe-sulphoxyde, à des doses de 0, 0,125, 0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg p.c. par jour pendant six mois, avec un sacrifice intermédiaire au bout de trois mois. La croissance a été réduite chez les mâles à partir de 0,25 mg/kg p.c. par jour, et chez les femelles à 1,0 mg/kg p.c. par jour. Les activités cholinestérasiques plasmatique et érythrocytaire ont baissé chez les mâles ayant ingéré des doses d'au moins 0,25 mg/kg p.c. par jour et chez les femelles des deux groupes ayant reçu la dose la plus élevée. Des groupes supplémentaires de rats (cinq de chaque sexe) ont reçu une alimentation additionnée de doses d'aldicarbe-sulphoxyde de 0, 0,0625, 0,125, 0,25, 0,50 ou 1,0 mg/kg p.c. par jour pendant une durée de trois ou six mois. Certains animaux ont été sacrifiés immédiatement après l'exposition; d'autres ont été soumis à une alimentation de contrôle pendant 24 heures. Les baisses d'activité cholinestérasique chez les animaux sacrifiés immédiatement après l'exposition étaient similaires à celles observées dans la première partie de l'étude. On n'a noté aucune inhibition cholinestérasique chez les animaux que l'on avait laissé se rétablir pendant un jour avant le sacrifice. La NOAEL pour l'inhibition cholinestérasique a été estimée à 0,125 mg/kg p.c. par jour.[56]

Lors d'une étude de deux ans, des rats Carworth Farms-Elias (20 de chaque sexe par dose) ont reçu une alimentation additionnée de concentrations d'aldicarbe, à des doses de 0, 0,005, 0,025, 0,05 ou 0,1 mg/kg p.c. par jour. Des groupes de 16 rats mâles et 16 rats femelles ont également reçu la même alimentation, simultanément, durant une année et ont été sacrifiés au bout de six et 12 mois. On n'a noté de différence significative dans aucun des groupes traités, en se basant sur la consommation alimentaire, la mortalité et la durée de vie, la fréquence des infections, le poids relatif du foie et des reins, la prise de poids corporel, le poids corporel maximal, l'hématocrite, la fréquence des néoplasmes, la fréquence des lésions pathologiques et les niveaux de cholinestérase cérébrale, plasmatique et érythrocytaire. Bien que la NOEL ait été évaluée à 0,1 mg/kg p.c. par jour,[68] cette étude n'a pas été jugée appropriée en raison du nombre limité d'animaux utilisés et de l'absence de description des méthodes utilisées pour mesurer l'inhibition cholinestérasique.

Lors d'une étude supplémentaire de deux ans, des rats Greenacres Laboratory Controlled Flora (20 de chaque sexe par dose) ont reçu une alimentation additionnée d'aldicarbe (0,3 mg/kg p.c. par jour), d'aldicarbe-sulphoxyde (0,3 ou 0,6 mg/kg p.c. par jour), d'aldoxycarbe (0,6 ou 2,4 mg/kg p.c. par jour) ou d'un mélange 1:1 d'aldicarbe-sulphoxyde et d'aldoxycarbe (0,6 ou 1,2 mg/kg p.c. par jour). L'activité cholinestérasique plasmatique et la prise de poids corporel ont baissé chez les mâles ingérant 1,2 mg/kg p.c. par jour d'un mélange d'aldicarbe-sulphoxyde/aldoxycarbe. La mortalité a augmenté chez les rats mâles et femelles

consommant 0,6 mg/kg p.c. par jour d'aldicarbe-sulphoxyde. Les auteurs ont estimé les NOAEL à 0,3 mg/kg p.c. par jour pour l'aldicarbe et l'aldicarbe-sulphoxyde, à 2,4 mg/kg p.c. par jour pour l'aldoxycarbe et à 0,6 mg/kg p.c. par jour pour le mélange 1:1 d'aldicarbe-sulphoxyde et d'aldoxycarbe.[69]

Weil et Carpenter[70] ont administré à des chiens de race beagle (trois de chaque sexe par dose), dans l'alimentation, de l'aldicarbe à des niveaux équivalant à 0, 0,03, 0,059 ou 0,1 mg/kg p.c. par jour, pendant deux ans. On n'a observé d'effets nocifs sur le poids corporel, l'appétit, la mortalité, l'histopathologie, l'hématologie, la biochimie ou le poids final du foie et des reins dans aucun des groupes.

Des groupes de chiens de race beagle (trois de chaque sexe par dose) ont reçu de l'aldicarbe à des concentrations alimentaires de 0, 0,02, 0,04 ou 0,075 mg/kg p.c. par jour (0, 0,8, 1,6 ou 3 ppm) durant deux années, cinq fois par semaine. On n'a observé d'effets nocifs sur la survie, le poids corporel, la consommation alimentaire, le poids absolu ou relatif du foie ou des reins, l'hématologie, la chimie clinique, ou sur l'activité ou la pathologie cholinestérasique érythrocytaire ou cérébrale à aucune des doses. La NOEL a été évaluée à 0,075 mg/kg p.c. par jour (3 ppm).[67]

Une récente étude menée sur des chiens a exposé cinq groupes de chiens de race beagle à une alimentation additionnée d'aldicarbe pur à 95,5 p. 100, à des doses de 0, 0,025, 0,05, 0,125 et 0,25 mg/kg p.c. par jour (0, 1, 2, 5 ou 10 ppm) pendant 12 mois. Une augmentation de la fréquence des troubles gastro-intestinaux (selles molles, selles glaireuses, diarrhée) dans tous les groupes traités par rapport aux groupes témoins, quoique non strictement liée aux doses, a empêché la détermination d'une NOAEL. On a noté une inhibition de la cholinestérase plasmatique (à partir de 0,05 mg/kg p.c. par jour), de la cholinestérase érythrocytaire (très légère, chez les mâles et les femelles, à partir de 0,125 mg/kg p.c. par jour) et de la cholinestérase cérébrale (à 0,25 mg/kg p.c. par jour, chez les mâles uniquement). Chez quelques chiens, à partir de 0,05 mg/kg p.c. par jour, on a noté une inflammation cutanée, qui pourrait être associée à la faible fréquence d'histiocytofibromes observée à 0,125 et 0,25 mg/kg p.c. par jour (1/10 à chacune des doses).[67]

Pouvoir cancérogène

On n'a signalé aucune augmentation significative de la fréquence des tumeurs de quelque type que ce soit lors d'études de deux ans effectuées sur des rats par Weil et Carpenter.[68,69] Dans un essai biologique de 18 mois mené sur des souris CD-1 mâles, lors duquel des groupes de 50 animaux ont reçu une alimentation additionnée d'aldicarbe à des doses de 0, 0,1, 0,3 ou 0,7 mg/kg p.c. par jour, on n'a pas noté d'augmentation de la fréquence de tumeurs qui soit liée au traitement.[70] Lors d'un essai biologique supplémentaire de 18 mois mené sur des souris CD-1 Charles River, on a administré à des groupes de 50 animaux de chaque sexe, dans l'alimentation, de l'aldoxycarbe à des doses de 0, 0,15, 0,6, 2,4 ou 9,6 mg/kg p.c. par jour. On n'a noté aucune différence significative de la fréquence de tumeurs dans les groupes traités par rapport aux groupes témoins.[71]

Le National Cancer Institute[72] a effectué des essais biologiques sur des rats F344 et des souris $B6C3F_1$ (50 de chaque sexe par groupe de dose, 25 de chaque sexe par groupe témoin), qui ont reçu une alimentation additionnée d'aldicarbe à 2 ou 6 ppm pendant 103 semaines. Bien que l'on ait observé de nombreuses tumeurs chez les animaux traités, on n'en a observé aucune augmentation significative que l'on puisse attribuer à l'administration d'aldicarbe. Cependant, étant donné qu'aucune différence significative n'a été observée dans le poids corporel moyen et la mortalité, il se peut que les doses administrées lors de ces études n'aient pas été suffisamment élevées pour la sensibilité maximale.

Quarles et coll.[73] ont examiné l'activité transformante et tumorigène de l'aldicarbe suite à des injections intrapéritonéales de 0,1 ou 0,5 mg/kg p.c. d'aldicarbe ou de 2,0 mg/kg p.c. d'un dérivé nitrosé de l'aldicarbe à des femelles hamsters au dixième jour de gestation. Des cultures de cellules fœtales ont été mises sur plaque le treizième jour, puis injectées par voie sous-cutanée à de jeunes souris adultes nudes, que l'on a ensuite observées pendant 6-12 mois. L'aldicarbe n'a provoqué ni transformants morphologiques ni prolifération de cellules dans la gélose, alors que le nitrosoaldicarbe a produit des transformants morphologiques qui étaient tumorigènes chez les souris nudes.

Mutagénicité

L'aldicarbe ou l'aldoxycarbe n'ont pas provoqué de mutations létales dominantes lors d'études dans lesquelles des rats mâles traités ont été accouplés avec des femelles non exposées.[74,75] On a observé une augmentation significative des anomalies chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse de rats albinos mâle, après injection intrapéritonéale d'une solution d'aldicarbe-acétone pendant un ou cinq jours. Les auteurs en ont déduit que l'aldicarbe pouvait être clastogène chez les rats et avoir un effet cumulatif, étant donné qu'un nombre plus important d'anomalies chromosomiques était produit par des traitements répétés que par des injections uniques.[76] Toutefois, l'aldicarbe n'a provoqué aucune anomalie chromosomique lors d'un autre essai sur des cellules de moelle osseuse de rats *in vivo*, avec ou sans activation métabolique.[77]

L'aldicarbe a provoqué une augmentation significative de l'échange de chromatides sœurs dans des cultures de lymphocytes humains, avec et sans activation métabolique,[78,79] mais n'a pas causé de dommages à l'ADN de fibroblastes de peau humain.[80] Ni l'aldicarbe-sulphoxyde ni l'aldoxycarbe n'ont provoqué de mutations de cellules d'ovaires de hamsters chinois, avec ou sans activation;[81-83] on n'a pas non plus observé de synthèse réparatrice de l'ADN non prévue dans des cultures d'hépatocytes de rats exposés à l'un des métabolites.[84,85] On a trouvé, à l'aide de l'épreuve d'Ames, que l'aldicarbe était faiblement mutagène sur *Salmonella typhimurium*, mais uniquement sans activation par les enzymes microsomiques du foie.[36] Il a provoqué des dommages chez une souche de *S. typhimurium* dont les mécanismes de réparation de l'ADN étaient déficients, mais pas chez une dont ces mécanismes étaient efficients.[86] Les résultats d'essais de mutagenèse d'Ames pour l'aldicarbe et ses métabolites, menés par d'autres chercheurs, se sont révélés négatifs.[87-90] L'aldicarbe n'a pas causé de mutation inverse chez les souches *Escherichia coli* WP2 ou *Saccharomyces cerevisiae*.[87,91]

Tératogénicité et effets sur la reproduction

On n'a observé aucun effet significatif sur la fertilité, la gestation, la viabilité de la progéniture, la lactation ou le poids moyen de la portée et aucun effet histologique sur la progéniture lors d'une étude sur la reproduction, menée sur trois générations de rats CFE dont l'alimentation a été additionnée d'aldicarbe à des doses de 0,05 ou 0,1 mg/kg p.c. par jour.[92] Lors d'une seconde étude menée sur trois générations de rats albinos Harlan-Wistar, on a noté une différence significative dans le poids corporel des petits de la seconde génération dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée (0,7 mg/kg p.c. par jour).[74] Lors d'une étude sur la reproduction de trois générations, on a administré de l'aldoxycarbe à des rats albinos Harlan-Wistar, dans l'alimentation, à des doses atteignant 9,6 mg/kg p.c. par jour. Bien que le poids corporel des mâles ait baissé dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, on a estimé que l'aldicarbe n'avait pas provoqué d'effets nocifs sur la reproduction lors de cette étude.[75]

On n'a noté d'effets tératogènes dans aucune des études de trois générations. Cambon et coll.[34,35] ont signalé que des doses uniques d'aldicarbe de 0,001, 0,01 ou 0,1 mg/kg p.c. par jour, administrées par intubation gastrique à des rates Sprague-Dawley au 18^{e} jour de la gestation, avaient provoqué une inhibition significative de l'activité acétylcholinestérasique cérébrale, plus prononcée dans les tissus fœtaux que dans les tissus maternels, et avaient impliqué diverses isoenzymes. On n'a pas observé de différence significative dans les malformations fœtales ou dans les variations de développement de la progéniture de lapines Dutch Belted auxquelles on avait administré par gavage une dose quotidienne d'aldicarbe de 0, 0,1, 0,25 ou 0,50 mg/kg p.c., du 7^{e} au 27^{e} jour de la gestation. Bien que le nombre de fœtus viables et que les valeurs de l'implantation aient été plus faibles dans les groupes traités que dans les groupes témoins, les valeurs se situaient dans la gamme normale des témoins d'études antérieures.[93] De même, on n'a pas observé d'effets tératogènes lors d'une étude pour laquelle on a administré par voie orale à des rates CD de l'aldicarbe à des doses atteignant 0,5 mg/kg p.c. par jour pendant 10 jours durant la gestation.[94]

Immunotoxicité, et neurotoxicité tardive

On a observé une relation dose-réponse inverse pour la suppression de paramètres immunitaires chez des souris Swiss Webster ou CF-1 exposées à des doses de 1-1 000 ppb d'aldicarbe dans l'eau potable, pendant 14 ou 34 jours.[95] Toutefois, cette relation n'a pas été confirmée par des études supplémentaires de 34 jours lors desquelles on n'a signalé aucun effet nocif chez des souris Swiss Webster et B6C3F$_1$ ayant consommé de l'eau contenant 0,1-1 000 ppb d'aldicarbe.[96,97]

Des injections intrapéritonéales quotidiennes de 0,01-10 ppb d'aldicarbe, administrées pendant sept jours, ont provoqué une suppression de 64-100 p. 100 de la cytotoxicité par l'entremise de macrophage pour les cellules tumorales LSA chez des souris C3H, mais des concentrations atteignant 1 000 ppb n'ont pas altéré la cytotoxicité par l'entremise de cellules tueuses naturelles par rapport aux cellules tumorales YAC-1 sensibles aux NK. La cytotoxicité par l'entremise de macrophages a été éliminée à un plus haut degré par des injections répétées que par un traitement unique, et la plus faible concentration d'aldicarbe administrée a provoqué la baisse la plus importante de la cytotoxicité par l'entremise de macrophages, à un rapport élevé des cellules effectrices sur les cellules cibles.[98] Ainsi, les résultats d'études animales indiquent que la réponse immunitaire signalée dans les études sur les humains[49,51] ne peut pas être entièrement négligée, malgré les preuves limitées des études elles-mêmes, et qu'il est nécessaire d'effectuer des travaux supplémentaires sur cet aspect.

Ni l'aldicarbe ni l'aldoxycarbe n'ont provoqué de neurotoxicité tardive chez les poulets.[99,100] Des injections intrapéritonéales de 0,266 mg/kg p.c. d'aldicarbe et plus ont entravé le comportement d'évitement chez les rats.[101] L'aldicarbe et ses métabolites n'amplifient pas les effets produits par d'autres pesticides du groupe des carbamates ou insecticides organophosphorés, chez les rats et les souris.[102-105]

Classification et évaluation

L'aldicarbe n'a pas provoqué d'augmentation de la fréquence des tumeurs lors d'essais biologiques sur la cancérogénicité menés sur des rats et des souris et a donc été classifié par la Direction des aliments de Santé Canada comme substance n'étant vraisemblablement pas cancérogène pour les humains. Pour ces composés, l'apport quotidien acceptable (AQA) est calculé sur la base de la division d'une dose sans effet nocif observé (NOAEL) ou d'une plus faible dose avec effet nocif observé (LOAEL) pour d'autres effets toxiques par un facteur d'incertitude. Bien qu'il y ait eu de faibles signes d'une possible immunotoxicité de l'aldicarbe, le seul effet toxique régulièrement observé lors des études menées jusqu'à ce jour est l'inhibition rapidement réversible de l'activité acétylcholinestérasique. La signification biologique des changements observés dans les niveaux de cholinestérase chez les humains et les animaux de laboratoire a constitué la source d'une importante controverse, en raison du manque de concordance de l'inhibition cholinestérasique plasmatique ou sanguine avec les signes cliniques de perturbation de la transmission nerveuse. On trouve également un degré significatif de variation individuelle dans le degré d'inhibition manifesté cliniquement chez les humains et les animaux.[106] Il a donc été difficile d'établir un niveau de dépression cholinestérasique qui soit jugé significatif sur le plan biologique.

Les deux principaux métabolites de l'aldicarbe, soit l'aldicarbe sulphoxyde et l'aldoxycarbe, constituent également des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, le sulphoxyde étant à peu près aussi puissant que le composé d'origine et l'aldoxycarbe quelque peu moins. L'exposition à long terme d'animaux de laboratoire à des doses toxiques d'aldicarbe et/ou de ses métabolites toxiques n'aboutit pas à une réponse toxique plus prononcée que celle observée après une dose unique, en raison de la nature rapidement réversible de l'effet et du rétablissement total des valeurs normales en l'espace de quelques heures, généralement bien avant que n'ait lieu une exposition supplémentaire. De ce fait, les études aiguës sont jugées aussi appropriées que les études à plus long terme pour servir de base à la dérivation d'un AQA. La toxicité de l'aldicarbe dépend du véhicule et de la nature de l'administration, peut-être en raison de la biodisponibilité réduite du composé ou de l'effet bolus de certaines formes d'administration (par exemple, gavage).[107] Les études jugées les plus appropriées pour le calcul de l'AQA ont donc été celles lors desquelles l'aldicarbe a été administré dans l'alimentation ou l'eau potable. Les réponses anticholinergiques à l'aldicarbe de diverses espèces d'animaux de laboratoire sont comparables en intensité à celles observées chez les humains, d'après les NOAEL similaires observées chez les chiens, les rats, les singes et les humains, après des périodes d'exposition aiguë ou à long terme. On n'a donc pas jugé nécessaire de compter sur des études de *toxicité menées sur des animaux et on a choisi une* nouvelle étude menée sur des volontaires humains, comprenant à la fois des hommes et des femmes, pour en dériver un AQA.[47,48] Lors de cette étude, on a déterminé une NOAEL de 0,01 mg/kg p.c., en se basant sur l'inhibition de la cholinestérase globulaire à partir de 0,025 mg/kg p.c. et sur l'occurrence de forte sudation de tout le corps, symptôme clinique de l'inhibition cholinestérasique apparaissant à 0,06 mg/kg p.c., et dont on observe des signes sous la forme de faible sudation locale à 0,025 et 0,05 mg/kg p.c. Aucun facteur d'incertitude destiné à compenser la nature aiguë de l'exposition n'a été jugé nécessaire en raison de la nature éphémère de l'effet et des nombreuses données indiquant qu'aucune toxicité additionnelle ne survient après une plus longue période d'exposition. Des informations au sujet de plusieurs séries d'empoisonnements résultant d'une utilisation inappropriée de l'aldicarbe ont indiqué que les populations prédisposées, dont les adolescents, seraient protégées de tout effet nocif, avec une marge de sécurité, au niveau calculé à partir de la base mentionnée ci-dessus. On a donc calculé l'AQA comme suit :

$$\text{AQA} = \frac{0{,}01 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{10} = 0{,}001 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 0,01 mg/kg p.c. par jour est la NOAEL pour l'inhibition de la cholinestérase globulaire obtenue d'après une étude menée en 1992 par Rhône-Poulenc sur des volontaires humains[47,48]
- 10 est le facteur d'incertitude (pour la variation observée chez les humains).

Justification

Étant donné que l'aldicarbe est classifié comme substance n'étant vraisemblablement pas cancérogène pour les humains, la concentration maximale acceptable (CMA) est calculée à partir de l'AQA de la façon suivante :

$$\text{CMA} = \frac{0{,}001 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}009 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,001 mg/kg p.c. par jour est l'AQA, calculé ci-dessus
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien total d'aldicarbe affecté à l'eau potable
- 1,5 L/jour est la consommation quotidienne moyenne d'eau potable pour un adulte.

Cette recommandation est jugée applicable à l'ensemble de l'aldicarbe et de ses métabolites toxiques, soit l'aldicarbe-sulphoxyde et l'aldoxycarbe.

Références bibliographiques

1. FAO/OMS. Pesticide residues in food – 1979 monographs. N° 20 (Supplément). Réunion mixte du comité d'experts de la FAO et du groupe d'experts de l'OMS sur les résidus de pesticides, Genève (1979).

2. Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. 2e édition (mise à jour, 1er avril 1988). Nottingham, RU (1988).

3. Suntio, L.R., Shiu, W.Y., Mackay, D., Seiber, J.N. et Glotfelty, D. Critical review of Henry's law constants for pesticides. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 103 : 1 (1988).

4. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides, rapport de 1986. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

5. U.S. Environmental Protection Agency. EPA notice of preliminary determination regarding continued registrations of products containing aldicarb. Fed. Regist., 53 : 24630 (1988).

6. Cohen, S.Z., Creeger, S.M., Carsel, R.F. et Enfield, C.G. Potential pesticide contamination of groundwater from agricultural uses. Dans : Treatment and disposal of pesticide wastes. R.F. Krueger et J.N. Seiber (dir. de publ.). ACS Symp. Ser. No. 259, American Chemical Society, Washington, DC. p. 297 (1984).

7. Lightfoot, E.N., Thorne, P.S., Jones, R.L., Hansen, J.L. et Romine, R.R. Laboratory studies on mechanisms for the degradation of aldicarb, aldicarb sulphoxide, and aldicarb sulphone. Environ. Toxicol. Chem., 6 : 377 (1987).

8. U.S. Environmental Protection Agency. EPA notice initiating review of aldicarb pesticides. Fed. Regist., 49 : 28320 (1984).

9. Coppedge, J.R., Lindquist, D.A., Bull, D.L. et Dorough, H.W. Fate of 2-methyl-2(methylthio) propionaldehyde O-(methyl-carbamoyl) oxime (Temik) in cotton plants and soil. J. Agric. Food Chem., 15 : 902 (1967).

10. Bull, D.L., Stokes, R.A., Coppedge, J.R. et Ridgway, R.L. Further studies of the fate of aldicarb in soil. J. Econ. Entomol., 63(4) : 1283 (1970).

11. Moye, H.A. et Miles, C.J. Aldicarb contamination of groundwater. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 105 : 99 (1988).

12. Lorber, M.N., Cohen, S.Z., Noren, S.E. et Buchananne, G.D. A national evaluation of leaching potential of aldicarb – Part 1: An integrated assessment methodology. Groundwater Monit. Rev., 9(4) : 109 (1989).

13. Jones, R.L. The aldicarb experience – 2: Results of monitoring and research programs. Publication révisée, présentée au Soil Science Society of America Workshop on the Contamination of Groundwater, New Orleans, 5-6 décembre 1986 (1988). Citée au renvoi 12.

14. Dierberg, F.E. et Given, C.J. Aldicarb studies in groundwaters from Florida citrus groves and their relation to ground-water protection. Ground Water (U.S.A.), 24(1) : 16 (1986).

15. Union Carbide. Temik aldicarb drinking water sampling program. Données non publiées, présentées à la Direction de l'hygiène du milieu, Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1986).

16. Hiebsch, S. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié, préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, Ottawa (1988).

17. Priddle, M.W., Jackson, R.E., Novakowski, S., Deuhoed, S., Graham, B.W., Patterson, R.J., Chaput, D. et Jardine, D. Migration and fate of aldicarb in the sandstone aquifer of Prince Edward Island. Water Pollut. Res. J. Can., 22(1) : 173 (1987).

18. Priddle, M.W., Jackson, R.E. et Mutch, J.P. Contamination of the sandstone aquifer of Prince Edward Island, Canada, by aldicarb and nitrogen residues. Groundwater Monit. Rev., 9(4) : 134 (1989).

19. Union Carbide. Union Carbide agricultural products. Temik® aldicarb pesticide. Removal of residues from water. Research and Development Department (1979). Cité au renvoi 28.

20. Santé Canada. Pesticides rulings proposal: aldicarb (Temik). Préparé par la Direction des aliments, Direction générale de la protection de la santé, juillet (1994).

21. Hundley, H.K., Cairns, T., Luke, M.A. et Masumoto, H.T. Pesticide residue findings by the Luke method in domestic and imported foods and animal feeds for fiscal years 1982-1986. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(5) : 875 (1988).

22. U.S. Environmental Protection Agency. Proposed rules. Fed. Regist., 50 : 219 (1985).

23. Krause, R.T. Liquid chromatographic determination of N-methylcarbamate insecticides and metabolites in crops. I: Collaborative study. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 68(4) : 726 (1985).

24. Gunderson, E.L. FDA Total Diet Study, April 1982 – April 1984, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 71(6) : 1200 (1988).

25. Zhong, W.Z., Lemley, A.T. et Spalik, J. Quantitative determination of ppb levels of carbamate pesticides in water by capillary gas chromatography. J. Chromatogr., 299 : 269 (1984).

26. Maitlen, J.C., McDonough, L.M. et Beroza, M. Determination of residues of 2-methyl-2(methylthio) propionaldehyde O-(methyl-carbamoyl) oxime (UC 21149, Temik) and its sulfoxide and sulfone by gas chromatography. J. Agric. Food Chem., 16 : 549 (1968).

27. Maitlen, J.C., McDonough, L.M. et Beroza, M. Rapid method for the extraction, cleanup and GC determination of toxic residues of Temik. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 52(4) : 786 (1969).

28. U.S. Environmental Protection Agency. Health advisory for aldicarb in drinking water. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 104 : 21 (1988).

29. Foerst, D.L. et Moye, H.A. Aldicarb and related compounds in drinking water via direct aqueous injection HPLC with post-column derivatization. EPA/600/D-85/051, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH (1985).

30. Environmental Science and Engineering. Review of treatability data for removal of twenty-five synthetic organic chemicals from drinking water. Préparé pour l'Office for Drinking Water de l'U.S. Environmental Protection Agency (1984). Cité au renvoi 28.

31. Baron, R.L. et Merriam, T.L. Toxicology of aldicarb. Rev. Environ. Contam. Toxicol., 105 : 1 (1988).

32. Andrawes, N.R., Dorough, H.W. et Lindquist, D.A. Degradation and elimination of Temik in rat. J. Econ. Entomol., 60 : 979 (1967).

33. Marshall, T.C. et Dorough, H.W. Biliary excretion of carbamate insecticides in the rat. Pestic. Biochem. Physiol., 11 : 56 (1979).

34. Cambon, C., Declume, C. et Derache, R. Effect of the insecticidal carbamate derivatives (carbofuran, pirimicarb, aldicarb) on the activity of acetylcholinesterase in tissues from pregnant rats and foetuses. Toxicol. Appl. Pharmacol., 49 : 203 (1979).

35. Cambon, C., Declume, C. et Derache, R. Foetal and maternal rat brain acetylcholinesterase: isoenzyme changes following insecticidal carbamate derivatives poisoning. Arch. Toxicol., 45 : 257 (1980).

36. Risher, J.F., Franklin, L.M. et Stara, J.F. The toxicologic effects of the carbamate insecticide aldicarb in mammals: a review. Environ. Health Perspect., 72 : 267 (1987).

37. Hayes, W.J. Pesticides studied in man. Williams & Wilkins, Baltimore, MD (1982).

38. Parks, P., Lipman, J. et Eidelman, J. Carbamate toxicity. S. Afr. Med. J., 72 : 222 (1987).

39. Lee, M.H. et Ransdell, J.F. A farmworker death due to pesticide toxicity: a case report. J. Toxicol. Environ. Health, 14 : 239 (1984).

40. Hirsch, G.H., Mori, B.T., Morgan, G.B., Bennett, P.R. et Williams, B.C. Report of illnesses caused by aldicarb-contaminated cucumbers. Food Addit. Contam., 5(2) : 155 (1987).

41. Anonymous. Aldicarb food poisoning from contaminated melons – California. J. Am. Med. Assoc., 256(2) : 175 (1986).

42. Green, M.A., Heumann, M.A., Wehr, H.M., Foster, L.R., Williams, L.P., Polder, J.A., Morgan, C.L., Wagner, S.L., Wanke, L.A. et Witt, J.M. An outbreak of watermelon-borne pesticide toxicity. Am. J. Public Health, 77(11) : 1431 (1987).

43. Goes, E.A., Savage, E.P., Gibbons, G., Aaronson, M., Ford, S.A. et Wheeler, W.H. Suspected foodborne carbamate pesticide intoxications associated with ingestion of hydroponic cucumbers. Am. J. Epidemiol., 111(2) : 254 (1980).

44. Jackson, R.J. et Goldman, L. Aldicarb poisoning – comment. J. Am. Med. Assoc., 256(23) : 3218 (1986).

45. Haines, R.G. Ingestion of aldicarb by human volunteers: a controlled study of the effects of aldicarb on man. Étude non publiée, Union Carbide Agricultural Products Co. (1971).

46. Cope, O.E. et Romine, R.R. Temik aldicarb pesticide. Results of aldicarb ingestion and exposure studies with humans and results of monitoring human exposure in working environments. Étude non publiée, fichier nº 18269, Union Carbide Agricultural Products Co. (1973).

47. Rhone-Poulenc AG Company. A safety and tolerability study of aldicarb at various dose levels in healthy male and female volunteers. Inveresk Clinical Research Report No. 7786 (1992), cité au renvoi 48.

48. IRIS (Integrated Risk Information System). On-line database of the U.S. Environmental Protection Agency, janvier (1995).

49. Fiore, M.C., Anderson, H.A., Hong, R., Golubjatnikov, R., Seiser, J.E., Nordstrom, D., Hanrahan, L. et Belluck, D. Chronic exposure to aldicarb-contaminated groundwater and human immune function. Environ. Res., 41 : 633 (1986).

50. Organisation mondiale de la santé. Guidelines for drinking-water quality. 2e édition. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Genève (en cours d'impression).

51. Mirkin, I.R., Anderson, H.A., Hanrahan, L., Hong, R., Golubjatnikov, R. et Belluck, D. Changes in T-lymphocyte distribution associated with ingestion of aldicarb-contaminated drinking water: a follow-up study. Environ. Res., 51 : 35 (1990).

52. Sterman, A.B. et Varma, A. Evaluating human neurotoxicity of the pesticide aldicarb: when man becomes the experimental animal. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 5 : 493 (1983).

53. Whitlock, N.H., Schuman, S.H. et Loadholt, C.B. Executive summary and epidemiologic survey of potential acute health effects of aldicarb in drinking water – Suffolk County, N.Y. South Carolina Pesticide Hazard Assessment Program Center, Medical University of South Carolina, Charleston, SC. Préparé pour la Health Effects Branch, Hazard Evaluation Division, Office of Pesticide Programs, U.S. Environmental Protection Agency (1982). Cité au renvoi 31.

54. National Institute of Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) (1989).

55. DePass, L.R., Weaver, E.V. et Mirro, E.J. Aldicarb sulfoxide/aldicarb sulfone mixture in drinking water of rats: effects on growth and acetylcholinesterase activity. J. Toxicol. Environ. Health, 16 : 163 (1985).

56. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Temik sulfoxide. Results of feeding in the diet of rats for six months and dogs for three months. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1968).

57. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Temik sulfone. Results of feeding in the diet of rats for six months and dogs for three months. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1968).

58. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Purified and technical Temik. Results of feeding in the diets of rats for one week. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1969).

59. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Temik. Results of feeding in the diets of rats for 7 days. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1970).

60. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Temik (T), Temik sulfoxide (TSO), Temik sulfone (TSO_2), 1:1 TSO-TSO_2. Results of feeding in the diet of rats for 7 days. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1970).

61. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. 1:1 Temik:Temik sulfone. Results of feeding in the diet of mice for 7 days. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1970).

62. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Temik. Results of feeding in the diet of mice for 7 days. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1970).

63. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Aldicarb. Seven-day inclusion in diet in dogs. Report No. 36-33, rapport non publié du Carnegie-Mellon Institute (1973).

64. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Aldicarb oxime (all). Results of feeding in the diet of rats for 7 days. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1974).

65. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Aldicarb. Inclusion in the diets of dogs for three months. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1974).

66. Nycum, J.S. et Carpenter, C.P. Toxicity studies on Temik and related carbamates. Étude non publiée, présentée par la Union Carbide Corporation (1968).

67. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Status report for aldicarb (Temik). Rapport non publié, Division des pesticides, Bureau des dangers de produits chimiques, Direction de l'hygiène du milieu, Ottawa (1991).

68. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Two-year feeding of compound 21149 in the diet of rats. Rapport non publié du Mellon Institute (1965).

69. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Aldicarb (A), aldicarb sulfoxide (ASO), aldicarb (ASO_2) and a 1:1 mixture of ASO:ASO_2. Two year feeding in the diet of rats. Rapport non publié du Mellon Institute (1972).

70. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Aldicarb, 18-month feeding in the diet of mice, Study II. Rapport non publié du Mellon Institute (1974).

71. Woodside, M.S., Weil, C.S. et Cox, E.F. Aldicarb sulphone: 18 month feeding in the diet of mice. Report No. 40-38, rapport non publié du Carnegie-Mellon Institute, présenté à l'Organisation mondiale de la santé par la Union Carbide Corporation (1977).

72. National Cancer Institute. Bioassay of aldicarb for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-136, Public Health Service, National Institutes of Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare (1979).

73. Quarles, J.M., Sega, M.W., Schenley, C.K. et Lijinsky, W. Transformation of hamster fetal cells by nitrosated pesticides in a transplacental assay. Cancer Res., 39 : 4525 (1979).

74. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Aldicarb – Inclusion in the diet of rats for three generations and a dominant lethal mutagenesis test. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1974).

75. Woodside, M.D., Weil, C.S. et Cox, E.F. Aldicarb sulfone. Inclusion in the diet of rats for three generations, dominant lethal mutagenesis and teratology studies. Report No. 40-1, rapport non publié du Carnegie-Mellon Institute (1977).

76. Sharaf, A.A., Temtamy, S.A., DeHondt, H.A., Belal, M.H. et Kassam, E.A. Effect of aldicarb (Temik), a carbamate insecticide, on chromosomes of the laboratory rat. Egypt. J. Genet. Cytol., 11 : 143 (1982).

77. Ivett, J.L., Myhr, B.C. et Lebowitz, H.D. Mutagenicity evaluation of aldicarb technical 93.47% in the bone marrow cytogenetic assay. Report No. 22202, rapport non publié de Litton Bionetics, Inc. (1984). Cité au renvoi 31.

78. Cid, M.G. et Matos, E. Induction of sister-chromatid exchanges in cultured human lymphocytes by aldicarb, a carbamate pesticide. Mutat. Res., 138 : 175 (1984).

79. Debuyst, B. et Larebeke, N. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by aldicarb, thiofanox and methomyl. Mutat. Res., 113 : 242 (1983).

80. Blevins, R.D., Lijinsky, W. et Ragan, J.D. Nitrosated methylcarbamate insecticides: effect on the DNA of human cells. Mutat. Res., 44 : 1 (1977).

81. Stankowski, L.F., Naismith, R.W. et Matthews, R.J. CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay. Aldicarb. Report No. PH 314-UC-003-84n, rapport non publié de Pharmakon Research International, Inc. (1985).

82. Stankowski, L.F., Naismith, R.W. et Matthews, R.J. CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay. Aldoxycarb. Report No. PH 314-UC-002-84, rapport non publié de Pharmakon Research International, Inc. (1985).

83. SanSebastian, J.R., Naismith, R.W. et Matthews, R.J. *In vitro* chromosome aberration analysis in Chinese hamster ovary cells (CHO). Aldoxycarb technical. Report No. OG 320-UC-005-83, rapport non publié de Pharmakon Research International, Inc. (1984).

84. Godek, E.G., Naismith, R.W. et Matthews, R.J. Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. Aldicarb technical. Report No. PH-311-UC-005-83, rapport non publié de Pharmakon Research International, Inc. (1984).

85. Godek, E.G., Naismith, R.W. et Matthews, R.J. Rat hepatocyte primary culture/DNA repair test. Aldoxycarb technical. Report No. PH-311-UC-006-83, rapport non publié de Pharmakon Research International, Inc. (1984).

86. Rashid, K.A. et Mumma, R.O. Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA. J. Environ. Sci. Health, B21 : 319 (1986).

87. Dunkel, V.C., Zeiger, E., Brusick, D., McCoy, E., McGregor, D., Mortelmans, K., Rosenkranz, H.S. et Simmon, V.F. Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Environ. Mutagen., 7 (Suppl. 5) : 1 (1985).

88. Godek, E.G., Dolak, M.C., Naismith, R.W. et Matthews, R.J. Ames *Salmonella*/microsome plate test. Aldicarb sulfone. Report No. PH-301-UC-003-80, rapport non publié de Pharmakon Laboratories (1980).

89. Godek, E.G., Dolak, M.C. et Naismith, R.W. Ames *Salmonella*/microsome plate test. Aldicarb sulfoxide. Report No. PH-301-UC-002-80, rapport non publié de Pharmakon Laboratories (1980).

90. Godek, E.G., Dolak, M.C. et Naismith, R.W. Ames *Salmonella*/microsome plate test. Temik aldicarb pesticide. Report No. PH-301-UC-004-80, rapport non publié de Pharmakon Laboratories (1980).

91. Guerzoni, M.E., Del Cupolo, L. et Ponti, I. Attivita mutagenica degli antiparassitari. Riv. Sci. Tecnol. Alimenti Nutr. Um., 6 : 161 (1976). Cité au renvoi 31.

92. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Results of a three generation reproduction study on rats fed compound 21149 in their diet. Rapport non publié du Mellon Institute, présenté par la Union Carbide Corporation (1964).

93. International Research and Development Corporation. Teratology study in rabbits. Rapport non publié de la Union Carbide Corporation (1983).

94. Tyl, R.W. Developmental toxicity evaluation of aldicarb technical administered by gavage to CD (Sprague-Dawley) rats. Report No. 51-551, rapport non publié du Bushy Run Research Center (1988).

95. Olson, L.J., Erickson, B.J., Hinsdill, R.D., Wyman, J.A., Porter, W.P., Binning, L.K., Bidgood, R.D. et Nordheim, E.V. Aldicarb immunomodulation in mice: an inverse dose-response to parts per billion levels in drinking water. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16 : 433 (1987).

96. Thomas, P.T. et Ratajczak, H.V. Assessment of carbamate pesticide immunotoxicity. Toxicol. Ind. Health, 4(3) : 381 (1988).

97. Thomas, P.T., Ratajczak, H.V., Eisenberg, W.C., Furedi-Machacek, M., Ketels, K.V. et Barbera, P.W. Evaluation of host resistance and immunity in mice exposed to the carbamate pesticide aldicarb. Fundam. Appl. Toxicol., 9 : 82 (1987).

98. Selvan, R.S., Dean, T.N., Misra, H.P., Nagarkatti, P.S. et Nagarkatti, M. Aldicarb suppresses macrophage but not natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity of tumor cells. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 43 : 676 (1989).

99. Johnson, H.E. et Carpenter, C.P. Temik (technical grade compound 21149). Demyelination potential in chickens. Report No. 29-90, rapport non publié du Mellon Institute (1966).

100. Babish, J.G. et Salerno, A. Neurotoxicity evaluation of UC 21865 in White Leghorn hens (*Gallus domesticus*). Report No. 5233, rapport non publié de Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1977). Cité au renvoi 31.

101. Johnson, H.E. et Carpenter, C.P. Temik (technical grade compound 21149). Comparative behavioral effect in rats. Report No. 29-90, rapport non publié du Mellon Institute (1966).

102. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Miscellaneous toxicity studies. Report No. 33-92, rapport non publié du Mellon Institute (1970).

103. Weil, C.S. et Carpenter, C.P. Temik and other materials. Miscellaneous single dose peroral and parenteral LD_{50} assays and some joint action studies. Report No. 33-7, rapport non publié du Mellon Institute (1970).

104. West, J.S. et Carpenter, C.P. Temik (compound 21149, technical). Joint action with selected organic phosphate and carbamate pesticides. Report No. 29-98, rapport non publié du Mellon Institute (1966).

105. Dorough, H.W. Effect of Temik on methyl parathion toxicity to mice. Tex. Agric. Exp. Stn. Prog. Rep. 2771 (1970). Cité au renvoi 31.

106. Wills, J.H. The measurement and significance of changes in the cholinesterase activities of erythrocytes and plasma in man and animals. CRC Crit. Rev. Toxicol., 1 : 153 (1972).

107. FAO/OMS. Pesticide residues in food – 1982 monographs. Réunion mixte du comité d'experts de la FAO et du groupe d'experts de l'OMS sur les résidus de pesticides, Genève (1982).